

CHEMICAL COMPOUNDS

Publication number: JP11506419 (T)

Publication date: 1999-06-08

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:






- International: A61K31/675; A61K31/70; A61K31/7042; A61K31/7052;
A61K31/7064; A61K31/7068; A61K31/7072; A61K31/7076;
A61K31/708; A61P31/18; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00;
C07F9/6512; C07F9/6524; C07H19/10; C07H19/20;
A61K31/675; A61K31/70; A61K31/7042; A61P31/00;
A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07F9/00; C07H19/00;
(IPC1-7): C07H19/10; A61K31/70; C07F9/6512; C07F9/6524;
C07H19/20

- European: A61K31/675; C07F9/6512E; C07H19/10E; C07H19/20

Application number: JP19960528160T 19960313

Priority number(s): WO1996GB00580 19960313; GB19950005025 19950313

Also published as:

 WO9629336 (A1)
 US6455513 (B1)
 PT820461 (E)
 NZ303711 (A)
 MX9706942 (A)

more >>

Abstract not available for JP 11506419 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9629336 (A1)

The invention relates to masked monophosphate nucleoside analogues, their preparation and their therapeutic use in the treatment of viral infection, including infection by HIV. In particular, the invention relates to aryl phosphoramidate 2',3'-dideoxy and 2',3'-dideoxydidehydro of nucleoside analogues and of PMEA.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-506419

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 H 19/10		C 0 7 H 19/10	
A 6 1 K 31/70	ABD	A 6 1 K 31/70	ABD
	ADU		ADU
	AED		AED
C 0 7 F 9/6512		C 0 7 F 9/6512	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 86 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平8-528160	(71) 出願人	メディカル・リサーチ・カウンスル
(86) (22) 出願日	平成8年(1996) 3月13日		イギリス国ロンドン・ダブリュー1エヌ・
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997) 9月12日		4エーエル, パーク・クレセント・20
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 6 / 0 0 5 8 0	(71) 出願人	ユニバーシティー・カレッジ・カーディ
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 2 9 3 3 6		フ・コンサルタンツ・リミテッド
(87) 国際公開日	平成8年(1996) 9月26日		イギリス国カーディフ・シーエフ1・3テ
(31) 優先権主張番号	9 5 0 5 0 2 5 . 8		ィーイー, ピー・オー・ボックス・923
(32) 優先日	1995年3月13日	(71) 出願人	レガ・ファウンデーション
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		ベルギー国ペー-3000・ルーヴァン, ミン
			デルブルーデルスストラート・10
		(74) 代理人	弁理士 酒井 一
		最終頁に続く	

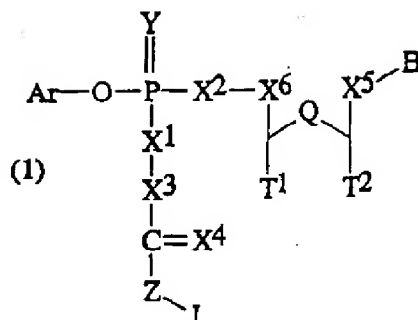
(54) 【発明の名称】 化学的化合物

(57) 【要約】

本発明は、マスク化モノホスフェートヌクレオシド類似物、それらの調製及びH I Vによる感染を含むウイルス感染の治療におけるそれらの治療学的使用に関する。特に、本発明は、ヌクレオシド類似物及びP M E Aのアリールホスホールアミデート2', 3'-ジデオキシ及び2', 3'-ジデオキシジデヒドロ体に関する。

【特許請求の範囲】

1. 式(1)の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²-X⁶は無くてもよく；又はX⁶はCH₂でX²は(X¹とは独立に)O、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はCH₂であり；

X⁵は無くてもよく、又はCH₂であり；

ZはO、NR⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びア

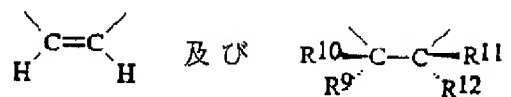
リール基から選択され；

Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され；

QはO、NR⁶、S、CR⁶R⁷、CR⁶W³及びCW³W⁴から選択され、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；

W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T^1 及び T^2 は独立に水素及び CH_2R^8 から選択され、ここでは R^8 はH、OH及びFから選択され；又は T^1 及び T^2 は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここで R^9 はH、ハロゲン、CN、 NH_2 、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立にH、 N_3 、ハロゲン、CN、 NH_2 、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

Bはプリン又はピリミジン塩基である；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

2. 請求項1記載の化合物であって、

Yが酸素であり；

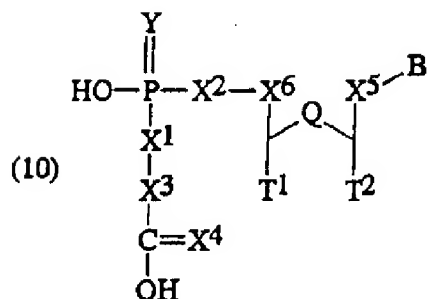
X^1 がNHであり；

X^3 が CHR^1 であり；

X^4 が酸素であり；且つ

Zが酸素である化合物。

3. 式(10)の化合物



又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

4. 請求項3記載の化合物であって、

Yが酸素であり；

X^1 がNHであり；

X^3 が CHR^1 であり；且つ

X^4 が酸素である化合物。

5. 請求項1から4のいずれか1項記載の化合物であって、

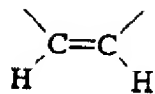
X^2 が酸素であり；

X^6 が CH_2 であり；

Qが酸素であり；

X^5 が無く；且つ

T^1 及び T^2 が一緒に基：－



を含む化合物。

6. 請求項5記載の化合物であって、Bがチミンである化合物。

7. 請求項6記載の化合物であって、Ar、 R^1 及びJが以下の通り規定される化合物。

化合物 参照番号	A r	R ¹	J
3 2 3	4-EtPh	Me	Me
3 2 4	Ph	Me	Me
3 2 7	4-FPh	Me	Me
5 2 6	3-CF ₃ Ph	Me	Me
5 4 6	3,5-Cl ₂ Ph	Me	Me
7 3 0	Ph	Me	Bzl
7 7 6	2,4-Br ₂ Ph	Me	Me
7 7 9	F ₅ Ph	Me	Me
8 6 2	Ph	Me	Hexyl
8 6 3	Ph	Bzl	Me
8 6 4	Ph	CH ₂ iPr	Me
8 6 5	Ph	iPr	Me
8 6 6	Ph	H	Me
8 6 7	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me
8 6 8	2,4Br ₂ Ph	Me	Bzl
8 7 7	Ph	Bzl	Bzl
8 7 8	Ph	Bzl	tBu
8 9 2	Ph	Me	Cyclohexyl
8 9 3	Ph	Me	tBu
1 0 7 8	Ph	CH ₂ CO ₂ H	Me
1 2 1 4	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH ₂)NH	Me
1 2 1 8	Ph	Me	n-Pent
1 2 1 9	Ph	Me	neo-Pent
1 2 2 6	Ph	Me	1-Naphthyl
1 2 2 7	Ph	Me	2-Naphthyl

8. 請求項1から4のいずれか1項記載の化合物であって、

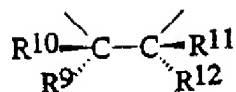
X²が酸素であり；

X⁶がC H₂であり；

Qが酸素であり；

X⁵が無く；且つ

T¹及びT²が一緒に基：-



を含む化合物。

9. 請求項8記載の化合物であって、Bがアデニン又はチミンである化合物。

10. 請求項1から4のいずれか1項記載の化合物であって、

X²-X⁶が無く；

Qが酸素であり；

X^5 が CH_2 であり；

T^1 及び T^2 が独立に水素及び CH_2R^8 より選択されここで R^8 はH、OH及びFから選択される

化合物。

11．請求項9記載の化合物であって、Bがアデニンである化合物。

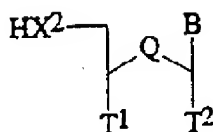
12．請求項1から11のいずれか1項記載の化合物であって、治療、予防又は診断の方法における使用のための化合物。

13．請求項1から11のいずれか1項記載の化合物の使用であって、ウイルス感染の治療又は予防のための医薬の

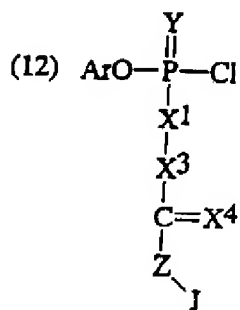
製造における使用。

14．請求項13記載の化合物の使用であって、前記ウイルス感染がHIVを含む使用。

15．請求項1から11のいずれか1項記載の化合物の製造方法であって、式(11)



の化合物の、式(12)



の化合物との反応を含む方法。

16．ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療を必要とする患者への、有効用量の、請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物の投与を含む方法。

17. 請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物の使用であって、ヌクレオシド耐性独立又はヌクレオシド5'-トリホスフェート独立作用モードによる逆転写酵素の阻害における使用のための医薬の製造における使用。

18. 薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせた請求項1

から11のいずれか1項に記載の化合物を含む薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

化学的化合物

本発明は、新しいクラスのヌクレオシド類似物、及び例えばヒト後天性免疫不全症候群（AIDS）の病原物質と考えられるヒト免疫不全ウイルス（HIV）等のウイルス感染の予防及び治療におけるそれらの治療学的使用に関する。

HIVの阻害剤として、ヌクレオシド類似物の使用に多くの興味が持たれている。2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン（ddT）及び3'-アジド-3'-デオキシチミジン（AZT）はいずれも知られたHIVの阻害剤である（Hitchcock et al., *Antiviral Chem. Chemother.* (1991), 2, 125; Mansuri et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1990), 34, 637)。これら及び他のヌクレオシド類似物によるHIVの阻害は、従来、*in vivo*におけるヌクレオシド類似物の、（ホスト細胞）キナーゼ酵素による、対応する5'-チオホスフェートへの変換に依存すると考えられている。しかしながら、この（ホスト細胞）キナーゼ酵素が媒介する活性化への完全な依存性は、乏しい活性、耐性の発現、及び臨床的毒性をもたらしうる。

キナーゼ酵素への依存性を減少させるために、いくつかの化学療法ヌクレオシド類似物の生物活性ヌクレオチド形態の、マスク化(masked)ホスフェートプロドラッグの使用が提案されている（McGuigan et al., *Nucleic Acids Res.*, (1989),

17, 6065; McGuigan et al., *Ibid.*, (1989), 17, 7195; Chawla et al., *J. Med. Chem.*, (1984), 27, 1733; Sergheraert et al., *J. Med. Chem.* (1983), 36, 826-830)。特に、McGuiganら（*J. Med. Chem.* 36, 1048-1052(1993)）は、AZTのアリールエステル-ホスホールアミデート(phosphoramidate)誘導体の調製を報告している。これらの化合物の*in vitro*の評価は、この化合物は抗HIV活性を有することを明らかにしている。しかしながら、「正常」チミジンキナーゼに富んだ（TK⁺）細胞においては、このような化合物の活性は、親のヌクレオシドAZTよりも、少なくとも1オーダー(an order of magnitude)は少なかった。TK欠乏（TK⁻）細胞においてのみ、アリールエステル-ホスホ

ールアミデート誘導体の活性は実質的に維持された反面 A Z T の活性は減弱され、誘導体の活性は A Z T のそれを上回った。

McGuiganら (Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 3, (6), 1203-1206(1993)) はまた、d 4 T のトリエステルホスフェート誘導体の調製を報告している。ここでも、これらの化合物の *in vitro* 評価が、化合物が顕著な抗 H I V 活性を有することを明らかにしている一方で、T K⁺細胞における活性は親ヌクレオシド d 4 T のそれを下回る。

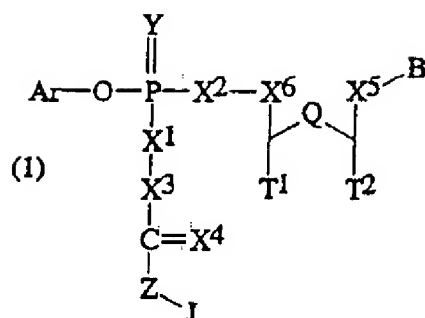
AbrahamとWagner (Nucleosides and Nucleotides 13(9), 1891-1903(1994)) は、ヌクレオシドホスホールアミデートジエステル及びトリエステルの調製を報告しているが、何の生物活性も報告していない。

非環状ヌクレオシド類似物 9 (2-ホスホノメトキシエチル) アデニン (P M E A) 及びその類似物が、ヘルペスウイルス及び H I V を含むレトロウイルスに対する活性を示すことが示されている (Calio et al., Antiviral Res., (1994), 23(1), 77-89; Balzarini et al., AIDS, (1991), 5(1), 21-28)。

今日まで、マスク化プロドラッグを提供するアプローチは、A Z T、d 4 T 等の親ヌクレオシド類似物の T K⁺細胞における抗ウイルス活性を増強するのに失敗してきた。さらに、ヌクレオシド類似物に対する、その生物活性な 5'-トリホスフェート型における耐性の発現は、報告されたマスク化ホスフェートプロドラッグ及びそれらの親ヌクレオシド類似物をポテンシャル的に無効なものとしてきた。

ここに、ある特定のクラスのマスク化ヌクレオシド類似物が、T K⁻及び T K⁺細胞の両方において、非常に有力なウイルス阻害剤であり、なおかつヌクレオシド (例えば d 4 T) 耐性ウイルスに対し活性を保持することが見いだされた。

本発明によれば、式 (1) の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²-X⁶は無くてもよく；又はX⁶はCH₂でX²は（X¹とは独立に）O、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はCH₂であり；

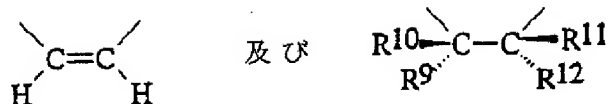
X⁵は無くてもよく、又はCH₂であり；

ZはO、NR⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びアリール基から選択され；

Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され；

QはO、NR⁶、S、CR⁶R⁷、CR⁶W³及びCW³W⁴から選択され、ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T¹及びT²は独立に水素及びCH₂R⁸から選択され、ここではR⁸はH、OH及びFから選択され；又はT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここで R^9 はH、ハロゲン、CN、 NH_2 、CO-アルキル及びアルキルから選択され； R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立にH、 N_3 、ハロゲン、CN、 NH_2 、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

Bはプリン又はピリジン塩基である；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物が提供される。

本発明の化合物は有力な抗ウイルス剤である。特に、これらは TK^- 及び TK^+ 細胞の両方においてHIVに対し非常に活性である。特に驚くべきことは、本発明の化合物の、ヌクレオシド耐性HIVに対する活性である。これらの観察は、これらの化合物の活性が、従来の作用モード（ホスフェートアリアルエステル及び $P-X^1$ の結合の加水分解と、それに続く5'-トリホスフェート誘導体へのキナーゼ依存変換を必要とする）には全面的には依存せず、全く異なる作用モードにより起こることを示している。ここに示される実験データは、本発明の化合物及び代謝物が、これまで認識されなかった代謝経路及び作用機構を介し、逆転写酵素（reverse tr

anscriptase, RT）阻害剤として直接作用することを示している。

アルキル基として本明細書において示すものは、分枝又は非分枝の、環状又は非環状の、飽和又は不飽和の（例えばアルケニル又はアルキニル）ヒドロカルビルラジカルを意味する。環状の場合、アルキル基は好ましくは C_3 から C_{12} 、より好ましくは C_5 から C_{10} 、より好ましくは C_5 から C_7 である。非環状の場合、アルキル基は好ましくは C_1 から C_{16} であり、より好ましくは C_1 から C_6 であり、より好ましくはメチルである。アルコキシ及びアリアルオキシ基として示すものは、アルキル-O-及びアリアル-O-基をそれぞれ意味する。アルコイル及びアリアルオイル基として示すものは、アルキル-CO-及びアリアル-O-をそれぞれ意味する。

本明細書においてアリール基として示すものは、フェニル若しくはナフチル等の芳香基、又は1つ以上の、好ましくは1つのヘテロ原子を含むヘテロ芳香基例えばピリジル、ピロリル、フラニル及びチオフェニルを意味する。好ましくは、アリール基はフェニル又は置換フェニルを含む。

アルキル及びアリール基は、置換されていてもされていなくてもよく、好ましくは置換されていない。置換されている場合、一般的には1から3の置換物が存在し、好ましくは1の置換物である。置換物は、ハロゲン原子及びハロメチル基例えば CF_3 、 CCl_3 ；酸素含有基例えばオキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシ、アルコイル、アルコイルオキシ、アリールオキシ、アリールオイル、及び

アリールオイルオキシ；窒素含有基例えばアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、アジド及びニトロ；硫黄含有基例えばチオール、アルキルチオール、スルホニル及びスルホキシド；それ自体が置換されていてもよいヘテロ環基；それ自体が置換されていてもよいアルキル基、及びそれ自体が置換されていてもよいアリール基例えばフェニル及び置換フェニルを含むことができる。アルキルは、置換及び非置換ベンジルを含む。

本明細書においてヘテロ環基として示すものは、1以上のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフリル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7-アザインドリル、イソインダゾリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾキサジニル、キノキサジニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル及びカルボリニルを含む基を意味する。

本明細書においてポリ環基として示すものは、それ自体が置換されていてもよい2以上の非芳香カルボサイクリック(carbocyclic)又はヘテロサイクリック環を

含む基を意味する。

本明細書においてハロゲンとして示すものは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素ラジカル、好ましくはフッ素又は塩素ラジカルを意味する。

基 A_r は、置換又は非置換アリール基を含み、ここで用語「アリール基」及び前記基の可能な置換は上に規定した通りである。好ましくは、 A_r は置換又は非置換フェニル基である。特に好ましい置換物は電子吸引基例えばハロゲン（好ましくは塩素又はフッ素）、トリハロメチル（好ましくはトリフルオロメチル）、シアノ及びニトロ基である。好ましくは、 A_r はフェニル、3,5-ジクロロフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、p-シアノフェニル、又はp-ニトロフェニルである。

Y は酸素又は硫黄である。好ましくは、 Y は酸素である。

X^1 は O 、 NR^3 、 S 、 CR^3R^4 、 CR^3W^1 及び CW^1W^2 から選択され、ここで R^3 及び R^4 は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され； W^1 及び W^2 はヘテロ原子である。好ましくは X^1 は O 、 S 、及び NR^3 から選択される。好ましくは、 X^1 は NR^3 である。存在する場合、 R^3 は好ましくは H である。存在する場合、 W^1 及び W^2 は独立にいずれのヘテロ原子例えばハロゲン好ましくはフッ素を含んでもよい。

X^2-X^6 は無くてもよく；又は X^6 は CH_2 で X^2 は（ X^1 とは独立に） O 、 NR^3 、 S 、 CR^3R^4 、 CR^3W^1 及び CW^1W^2 から選択され、ここで R^3 及び R^4 は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され； W^1 及び W^2 はヘテロ原子である。存在する場合、 X^2 は好ましくは酸素である。存在する

場合、 R^3 は好ましくは H である。存在する場合、 W^1 及び W^2 は独立にいずれのヘテロ原子例えばハロゲン好ましくはフッ素を含んでもよい。

X^4 は酸素又は CH_2 である。好ましくは X^4 は酸素である。

X^5 は無くてもよく、又は CH_2 である。

Z は O 、 NR^5 、 S 、アルキル及びアリール基を含むことができ、ここで R^5 は H 、アルキル及びアリール基から選択される。好ましくは、 Z は O 又は NR^5 で

ある。好ましくは、 R^5 は水素である。最も好ましくは、 Z は酸素である。

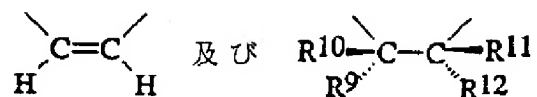
J は水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択される。好ましくは、 J は置換又は非置換アルキル基である。好ましくは、 J は置換又は非置換 C_{1-6} アルキル基、好ましくはベンジル又はメチル基である。

X^3 は C_{1-6} アルキル基である。 X^3 は C_{1-6} の置換又は非置換の、分枝又は非分枝の、メチレン鎖とすることができる。好ましくは、 X^3 は基 CR^1R^2 であり、ここで R^1 及び R^2 は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択される。好ましくは、少なくとも R^1 及び R^2 の1つは水素である。 R^1 及び R^2 が異なる場合、それらが結合する炭素原子は不斉中心であることが認識されるであろう。この部位の立体化学は、 R 又は S 又は混合とすることができる。 R^3 及び R^4 の1つが水素である場合、立体化学は好ましくは S である。

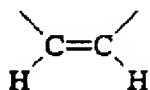
Q は O 、 NR^6 、 S 、 CR^6R^7 、 CR^6W^3 及び CW^3W^4 から選択され、ここで R^6 及び R^7 は独立に水素、アルキル及び

アリール基から選択され； W^3 及び W^4 はヘテロ原子例えばハロゲン原子、好ましくはフッ素である。好ましくは、 Q は O 、 S 、 CH_2 又は CF_2 である。最も好ましくは、 Q は酸素である。

T^1 及び T^2 は独立に水素及び CH_2R^8 から選択され、ここで R^8 は H 、 OH 及び F から選択され；又は T^1 及び T^2 は一緒に結合し、結合物は基：-



から選択され、ここで R^9 は H 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 CO -アルキル及びアルキルから選択され、好ましくは R^9 は H 又は F であり； R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立に H 、 N_3 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 CO -アルキル及びアルキルから選択され、好ましくは R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立に H 、 F 及び N_3 から選択される。 R_9 は3'- α 位に対応し、 R^{10} は3'- β 位に対応することが認識されるであろう。好ましくは T^1 及び T^2 は一緒に結合し、結合物は基：-

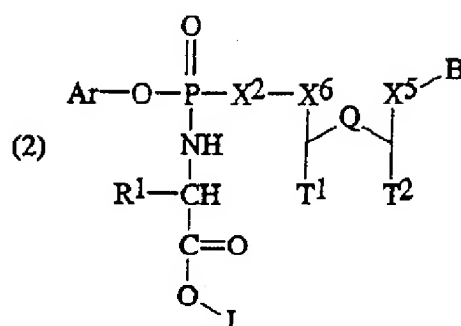


を形成する。

Bはプリン又はピリミジン塩基、例えばアデニンチミン、

ウラシル、シトシン又はグアニン及びこれらの誘導体を含む。これらの誘導体は置換プリン又はピリミジン塩基を含み、ここで置換物は上に規定された通りである。置換塩基の例は5-置換ピリミジンを含む。好ましくは、Bはアデニン又はチミンである。

好ましくは本発明は式(2)の化合物



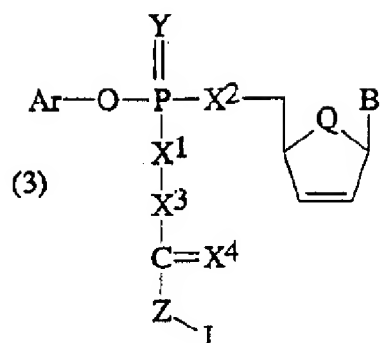
ここでAr、R¹、J、X²、X⁵、X⁶、Q、T¹、T²及びBは上に規定された通りであり；又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物を提供する。

基-NH-CH(R¹)-CO₂Jがカルボキシー保護α-アミノ酸に対応することが認識されるであろう。好ましくは、基R¹はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン等の天然アミノ酸の側鎖に対応する。好ましくはR¹はアラニン又はフェニルアラニン側鎖にそれぞれ対応するMe又はPhCH₂である。好ましくは、不斉中心-CH(R¹)-の立体化学は、L-アミ

ノ酸に対応する。

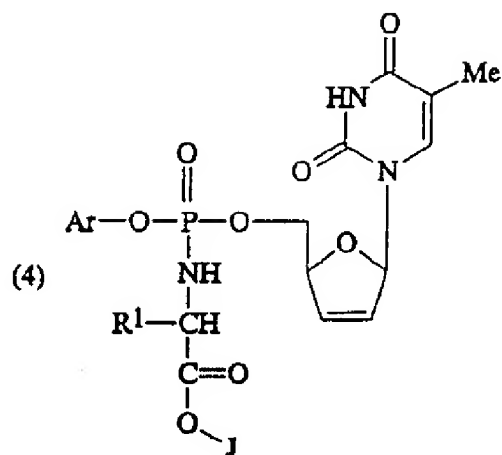
1つの好ましい実施態様によれば、本発明は、式(3)の化合物を提供する：

—



ここで、A r、Y、X¹、X²、X³、X⁴、Z、Q及びBは上に規定された通りである。

より好ましくは、本発明は式(3)による、式(4)の化合物：－

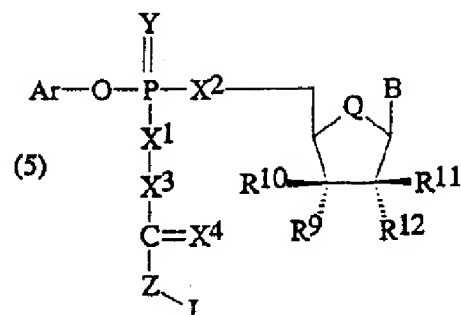


ここでA r、R¹及びJは上に規定した通りである；又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物を提供する。好ましくは、本発明は、A r、R¹及びJが表1に規定される式(4)の化合物を提供する。

表1

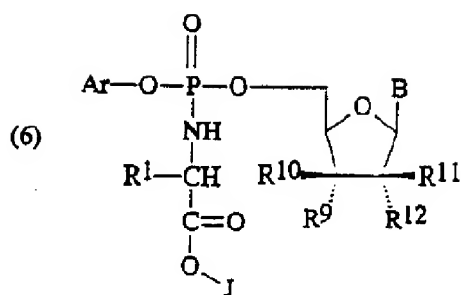
化合物 参照番号	Ar	R ¹	J
3 2 3	4-EtPh	Me	Me
3 2 4	Ph	Me	Me
3 2 7	4-FPh	Me	Me
5 2 6	3-CF ₃ Ph	Me	Me
5 4 6	3,5-Cl ₂ Ph	Me	Me
7 3 0	Ph	Me	Bzl
7 7 6	2,4-Br ₂ Ph	Me	Me
7 7 9	F ₅ Ph	Me	Me
8 6 2	Ph	Me	Hexyl
8 6 3	Ph	Bzl	Me
8 6 4	Ph	CH ₂ iPr	Me
8 6 5	Ph	iPr	Me
8 6 6	Ph	H	Me
8 6 7	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me
8 6 8	2,4Br ₂ Ph	Me	Bzl
8 7 7	Ph	Bzl	Bzl
8 7 8	Ph	Bzl	tBu
8 9 2	Ph	Me	Cyclohexyl
8 9 3	Ph	Me	tBu
1 0 7 8	Ph	CH ₂ CO ₂ H	Me
1 2 1 4	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH ₂)NH	Me
1 2 1 8	Ph	Me	n-Pent
1 2 1 9	Ph	Me	neo-Pent
1 2 2 6	Ph	Me	1-Napthyl
1 2 2 7	Ph	Me	2-Napthyl

さらに好ましい実施態様によれば、本発明は、式(5)の化合物を提供する



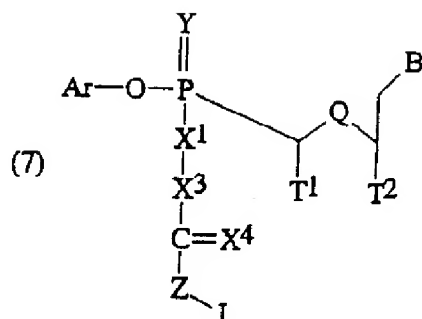
ここでAr、Y、X¹、X²、X³、X⁴、Z、J、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、Q及びBは上に規定した通りである。

さらに好ましくは、本発明は式(5)による、式(6)の化合物を提供する：



ここで Ar、R¹、J、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及び B は上に規定した通りである。

さらに好ましい実施態様によれば、本発明は式 (7) の化合物を提供する：—

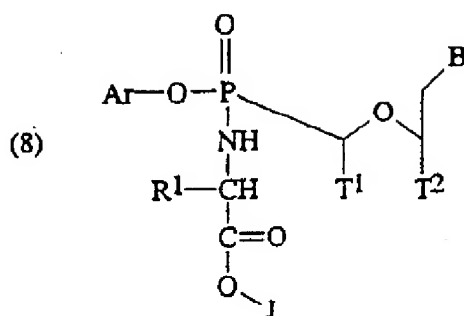


ここで Ar、Y、X¹、X³、X⁴、Z、J、Q 及び B は上に規定した通りであり、T¹ 及び T² は独立に H 及び CH₂R⁸ から選択され、ここで R⁸ は上に規定される通りである。好ましくは、B はプリン塩基である。さらに好ましくは、B はアデニンである。好ましくは、T¹ は水素である。好ましくは、T² は CH₂R⁸ である。これらの化合物は、ヘルペスウイルス及びレトロウイルスに対して活性を有することが示されて

いる (Calio et al., Antiviral Res., (1994), 23(1), 77-89; Balzarini et al., AIDS, (1991), 5(1), 21-28) 非環状ヌクレオシド類似物 9-(2-ホスホニルメトキシエチル)アデニン (PMEA) の類似物である。

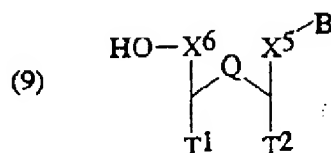
より好ましくは、本発明は、式 (7) による、式 (8) の化合物を提供する：

—



ここで Ar、R¹、J、T¹、T² 及び B は上に規定した通りである。

対応するヌクレオシド類似物 (9) と比べて、*in vitro* 及び *in vivo* の両方の試験で、顕著に増強された抗ウイルス効力を示すことは、本発明のアリールエステルホスフェート化合物 (1) の特徴である。



さらに、本発明の化合物は、対応する類似物 (9) に比べて、顕著に減少した毒性を示す。

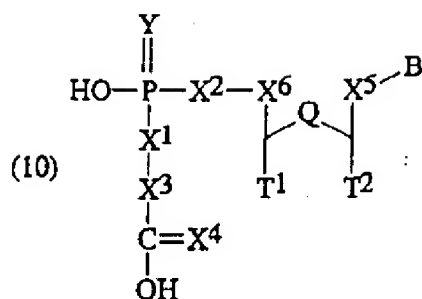
本発明の化合物は、従って、対応するヌクレオシド類似物

に比べて、非常に増強された選択性指標 (CC₅₀ (毒性) : EC₅₀ (活性) の比) を示す。

本発明の化合物を放射標識したものを用いた実験は、化合物がヌクレオシド 5'-トリホスフェートの増強された細胞内レベルを与えることを示している。この増強は TK⁻細胞において特に顕著である。従って、本発明の化合物は部分的に知られた代謝経路で働くことができる。

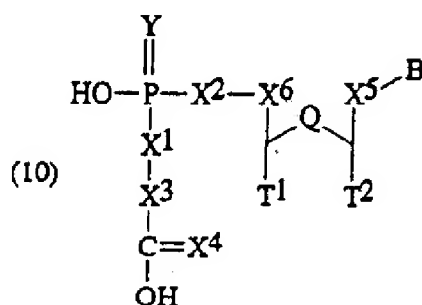
しかしながら、本発明の化合物は、HIV のヌクレオシド耐性株に対して驚くべき活性を示すことが見いだされている。このことは、本発明の化合物が、5'-トリホスフェート代謝物とは独立の経路によっても働くことを示している。

本発明の化合物は、代謝物 (10) の高いレベルでの細胞内発生を導くことが示されている。



代謝物(10)はまた、対応する式(1)の化合物の、ブタ肝臓エステラーゼ処理により調製することができる。さらに、式(10)の化合物はHIVからの逆転写酵素の直接阻害剤であることが示されている。

本発明のさらなる特徴によれば、式(10)の化合物



ここでAr、Y、X¹、X²、X³、X⁴、X⁶、T¹、T²、Q、X⁵及びBは上に規定した通りである、又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物が提供される。

(10)等の抗ウイルス性代謝物の細胞内発生は、いくつかの理由で、本発明の重要な特徴である。第1に、(10)のRTに対する直接活性は、多くの場合遅い、さらなるヌクレオチドキナーゼ媒介リン酸化の必要を除く。ヌクレオシドモノホスフェートがホストのヌクレオチドキナーゼの基質でない場合、たとえトリホスフェートが優秀なRT阻害剤であっても、活性は乏しく抗ウイルス効率は低い。このような場合、(10)等の代謝物の発生は非常に顕著な抗ウイルス作用の増強をもたらす。このような化合物はそれ自体直接、又は再構成(rearrangement)、分解又は不均衡(disproportionation)産物を介し、又はコンタミナント(contaminant)を介して働くことができる。さらに、(10)等の代謝物の構

造はさらにRTの知られた構造との結合を最適化するために設計することができ、そのような修飾された代謝物はここに記載された技術を用いて細胞内に運ぶことができ、さらに抗ウイルス効果を増強することができる。

「薬剤学的に許容しうる誘導体」とは、いずれの薬剤学的に許容しうる塩、エステル又はそのようなエステルの塩又は他の、受容者への投与に際し式(1)又は(10)の化合物を(直接又は間接に)提供できるいずれの化合物をも意味する。「薬剤学的に許容しうる代謝物」とは、式(1)又は(10)の化合物が示すヌクレオシド耐性独立の又はヌクレオシド5'-トリホスフェート独立のモードの逆転写酵素阻害の上昇を与える、式(1)又は(10)の化合物の代謝物又は残基を意味する。

本発明のさらなる特徴によれば、治療、好ましくはウイルス感染の予防又は治療の方法における使用のための、本発明の化合物が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、ウイルス感染の予防又は治療の方法であって、そのような治療を必要とする患者への、有効用量の本発明の化合物の投与を含む方法が提供される。

ウイルス感染は、いずれのウイルス感染をも含む。例えば、HIV及びHSV1及びHSV2を含むヘルペスウイルス、CMV、VZV、EBV、HAV、HBV、HCV、HDV、パピローマ、狂犬病及びインフルエンザを含む。

好ましくは、ウイルス感染はHIV感染を含み、より好ましくはHIV-I及びHIV-IIを含む。化合物がHIV-I及びHIV-IIの両方に良好な活性を示すことは本発

明の特徴である。

本発明のさらなる特徴によれば、ヌクレオシド耐性独立又はヌクレオシド5'-トリホスフェート独立作用モードによる逆転写酵素の阻害における使用のための医薬の製造における本発明の化合物の使用が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物を薬剤学的に許容しうる賦形剤と組み合わせて含む薬剤組成物が提供される。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物を薬剤学的に許容しうる賦形剤と結合させる工程を含む、薬剤組成物の調製方法が提供される。

本発明に使用される医薬は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、空路（エアロゾル）、直腸、膣及び局所（口腔及び舌下を含む）投与を含む、経口又は非経腸経路で投与することができる。

経口投与のために、本発明の化合物は、一般的には錠剤若しくはカプセルの剤形で、粉末若しくは顆粒として、又は水溶液若しくは懸濁液として提供される。

経口使用のための錠剤は、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味料、香料、着色料及び保存料等の薬剤学的に許容しうる賦形剤と混合された活性成分を含む。適切な不活性希釈剤は炭酸ナトリウム及びカルシウム、リン酸ナトリウム及びカルシウム、及び乳糖を含み、一方コーンスターチ及びアルギン酸は適切な崩壊剤である。結合剤は、でんぷん及びゼラチンを含むことができ、一方滑沢剤が存在する場合は、

一般的にはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。必要であれば、錠剤はグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレート等の材料で被覆し、胃腸管における吸収を遅らせることができる。

経口使用のためのカプセルは、活性成分が中で固体希釈剤と混合される硬ゼラチンカプセル、及び活性成分が中で水又はピーナッツオイル、液体パラフィン又はオリーブオイル等の油と混合される軟ゼラチンカプセルを含む。

経直腸投与のための製剤は、例えばカカオ脂又はサリチル酸塩等を含む適切な基剤を伴う坐剤として与えることができる。

膣投与に適する製剤は、活性成分に加えて当該分野において適切であることが知られるもの等の担体を含んだペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム又はスプレーの剤形として与えることができる。

筋肉内、腹腔内、皮下及び静脈内の使用のためには、本発明の化合物は一般的には、適切なpH及び等張度に緩衝された無菌水溶液又は懸濁液で提供される。

適切な水性担体は、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウムを含む。本発明の水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びトラガントゴム等の懸濁剤、及びレシチン等の湿潤剤を含むことができる。水性懸濁液のための適切な保存料は、p-ヒドロキシ安息香酸エチル及びn-プロピルを含む。

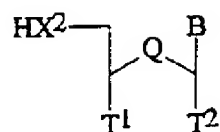
本発明の化合物は、リボソーム製剤として与えることもで

きる。

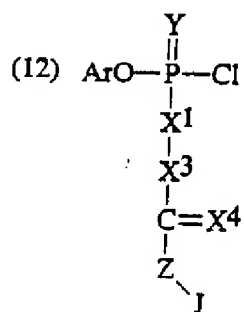
一般的に、適切な用量は、一日当り受容者の体重キログラム当り0.1から300mgの範囲であり、好ましくは一日当り体重キログラム当り6から150mgの範囲であり、最も好ましくは、一日当り体重キログラム当り15から100mgの範囲である。所望の用量は好ましくは、一日を通して適切な間隔で投与される2、3、4、5又は6又はそれ以上のサブドーズ(sub-dose)として与えられる。これらのサブドーズは、例えば単位用量剤形当り10から1500mg、好ましくは20から1000mg、最も好ましくは50から700mgの活性成分を含む単位用量剤形において投与することができる。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の調製方法であって、

式(11)の化合物と



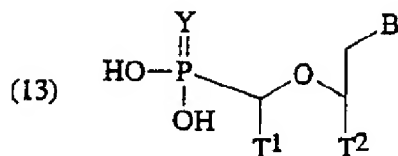
式(12)の化合物との反応を含む方法が提供される。



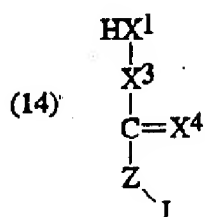
反応はテトラヒドロフラン中でN-メチルイミダゾールの存在下で行うことが

できる。

または、本発明の化合物は、式(13)の化合物又は適切なその誘導体と



ArOH及び式(14)の化合物又は適切なその誘導体との反応により調製することができる。



本発明は、以下の図及び実施例を参照して説明される。以下のものは、例示のみによるものであり、本発明の範囲内で細部に対する修飾をなすことができることが認識される。

図1は、MSV感染マウスにおける、d4T(比較)及びアリールエステルホスホールアミデート化合物324の*in vivo*の抗ウイルス活性を説明する。薬物用量は、50(低)又は200(高)mg/kg/日であり、i.p.でMSV接種の1時間前から始めて4日間与えた。

実験例

水感受性の化合物が関与する全ての実験は、綿密に乾燥し

た条件で行われた。テトラヒドロフランはナトリウム及びベンゾフェノン上で還流下加熱して乾燥し、続いて蒸留し、活性ふるい(active sieve)上で貯蔵した。N-メチルイミダゾールは蒸留により精製した。ヌクレオシドは昇温して真空中P₂O₅上で乾燥した。プロトン、炭素及びリンの核磁気共鳴(¹H、¹³C、³¹Pnmr)スペクトラムは、300MHz、75.5MHz、及び121.5MHzでそれぞれ操作されたBruker Avance DPX分光計で計測した。全てのnmrスペクトラムは、CDCl₃中室温(20℃+/-3℃)で記録された。¹H及び

^{13}C の化学シフトは、テトラメチルシランからの低磁場側 p p mとして示される。J値はカップリング定数を示し、シグナル分裂パターンは、単一線(s)、幅広単一線(bs)、二重線(d)、三重線(t)、四重線(q)、多重線(m)又はこれらの組み合わせで記載される。 ^{31}P の化学シフトは、外部リン酸標準に対する p p mで示される。多くのMNRピークは、ジアステレオ異性体の存在により、(キラルな)リン酸中心においてさらに分裂した。クロマトグラフィーとはフラッシュカラムクロマトグラフィーを示し、メルク(Merck)シリカゲル60H(40-60m、230-400メッシュ)を用いて、定常相として行われた。薄層クロマトグラフィーは、アルグラム(Alugram)SIL G/UV₂₅₄アルミニウム裏打ち(aluminium backed)シリカゲルプレートを用いて行われた。

質量スペクトルは、高速原子衝突(FAB)モードで、VG70-250分光計上で記録された。HPLCデータはACS

quaternary systemを用いて記録され、ODS5カラム及び水/アセトニトリル溶出液を用いて、水82%0-10mm、それから直線勾配で30minにおいて水20%、流速2mL/min及び265nmにおけるUVによる検出で行った。

テスト化合物は、ジアステレオ異性体の混合物として分離され、この異性はリン酸中心における混合した立体化学により起きている。得られた油は有用な微小分析データを与えなかったが、高磁場多核(high-field multinuclear)NMR分光計測及び厳正なHPLC分析により純粋であることが見いだされた。

化合物の調製

本発明の化合物は、以下の一般的な手順に従って調製された。

アリール ホスホロジクロリデートの調製(一般的な手順)

適切なフェノール(30.4mmol)の溶液及び乾燥 CH_2Cl_2 (25ml)中のトリエチルアミン(4.25ml、30.5mmol)を新しく蒸留した CH_2Cl_2 (30ml)中の POCl_3 (10ml、107mmol)の溶液に-50℃において添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発した。エーテル(20ml)を添加し沈殿を再び濾過した。蒸発

後、残渣を、可能であれば蒸留した。

フェニル N-メチルアラニル ホスホクロリデート

トリエチルアミン (1 ml - 7.17 mmol) の乾燥 C

H_2Cl_2 15 ml 中の溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 50 ml 中のフェニル ホスホジクロリデート (757.4 mg、3.59 mmol) 及び L-アラニンメチルエステルヒドロクロリデート (500 mg、3.58 mmol) 混合物に -80℃ で 1 時間滴下した。続いて混合物を -50℃ において 5 時間激しく攪拌し CH_2Cl_2 を蒸発した。25 ml の乾燥エーテルを添加し、窒素下で沈殿を濾取した。エーテルの蒸発により、無色の油を与え、これはさらなる精製を行わずに次の工程に使用された。

ヌクレオシド類似物のアリールホスフェートの調製 (一般的な手順)

フェニル N-メチルアラニル ホスホクロリデート (250 mg、0.9 mmol、2.0 当量) を、THF (2 ml) 中のヌクレオシド類似物 0.45 mmol) 及び N-メチルイミダゾール (0.37 ml、143.5 μl 、1.8 mmol、4 当量) の攪拌した溶液に添加した。4 時間後、溶媒を減圧下で除去した。ゴム状のものをクロロホルム (10 ml) に溶解し、1 M HCl (8 ml)、炭酸水素ナトリウム (10 ml) 及び水 (15 ml) により洗浄した。有機相を乾燥し、溶媒を真空で除去した。残渣をクロロホルム-メタノール (97:3) で溶出するシリカ上のカラムクロマトグラフィーで精製した。プーリング及び溶出液の蒸発は、製造物を白色固体として与えた。

分光データ

323 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'
-(p-エチルフェニル メトキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率 = 79%

^{31}P (CDCl₃) : 3.43 ppm

^1H (CDCl₃) : 9.25 (0.5 H, s, B, NH), 9.23 (0.5 H, s, A, NH), 7.34 (0.5 H, s, H-6, B), 7.33 (0.5

H, s, H-6, A), 7.14-7.00 (5H, m, Ph, H-1'), 6.28 (1H, m, H-3'), 5.88 (1H, m, H-2'), 5.00 (1H, m, H-4'), 4.38-4.25 (2H, m, H-5'), 3.93 (2H, m, ala-NH, ala-CH), 3.70 (1.5H, s, OMe, A), 3.67 (1.5H, s, OMe, B), 2.60 (2H, q, CH₂CH₃, J=7.5Hz), 1.84 (1.5H, d, 5-CH₃, J=1.2Hz), 1.80 (1.5H, d, 5-CH₃, J=1.2Hz), 1.31 (3H, m, CH₂CH₃), 1.19 (3H, m, ala-CH₃).

¹³C (CDCl₃): 174.25 (ala-CO, A), 174.12 (ala-CO, B), 164.22 (C-4, B), 164.17 (C-4, A), 151.15 (C-2, B), 151.12 (C-2, A), 148.29 (i-Ph, B), 148.16 (i-Ph, A), 141.24

(p-Ph, A), 141.19 (p-Ph, B), 136.06 (C-6, B), 135.76 (C-6, A), 133.50 (C-3', A), 133.15 (C-3', B), 129.11 (o-Ph, A), 129.05 (o-Ph, B), 127.54 (C-2', A), 127.36 (C-2', B), 120.08 (d, m-Ph, B, J=3.9Hz), 119.90 (d, m-Ph, A, J=4.9Hz), 111.51 (C-5, A), 111.40 (C-5, B), 89.83 (C-1', B), 89.60 (C-1', A), 84.88 (d, C-4', B, J=8.8Hz), 84.70 (d, C-4', A, J=8.8Hz), 67.11 (d, C-5', A, J=4.9Hz), 66.48 (d, C-5', B, J=4.9Hz), 52.65 (OMe), 50.26 (ala-CH, B), 50.13 (ala-CH, A), 28.19 (Ph-CH₂), 20.97 (d, ala-CH₃, B, J=4.9Hz), 20.90 (d, ala-CH₃, A, J=4.9Hz), 15.69 (Ph-CH₂CH₃), 12.45 (5-CH₃, A), 12.41 (5-CH₃, B).

MS: C₂₂H₂₉N₃O₈P: 494 (MH⁺, 5), 368 (MH⁺-チミン, 25), 228 (15), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 4

94.1692; 実測値 494.1693

HPLC: RT = 27.23 及び 27.48 分

324 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'
-(p-フェニル N-メトキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率 = 88%

^{31}P (CDCl₃): 3.20 及び 3.86 ppm

^1H (CDCl₃): 1.32 及び 1.34 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH₃ ala); 1.81 及び 1.84 (d, 3H, 5CH₃); 3.69 及び 3.70 (s, 3H, OMe); 3.84-4.00 (m, 2H, CH ala + NH ala); 4.32 (m, 2H, H5'); 5.02 (m, 1H, H4'); 5.88 (m, 1H, H2'); 6.33 (m, 1H, H3'); 7.03 (m, 1H, H1'); 7.15-7.35 (m, 6H, Ar + H6); 9.22 及び 9.26 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃): 12.52 (5CH₃); 21.02 (CH₃ ala); 50.22-50.35 (CH ala); 52.74 (OMe); 66.62-67.29 (C5'); 84.80-84.88 (C4'); 89.69-89.93 (C1'); 111.44-111.57 (C5); 120.13-120.31 (Ar オルト); 125.30 (Ar パラ); 127.49-127.65 (C2'); 129.87-129.93 (Ar メタ); 133.19-133.50 (C3'); 135.77-136.06 (C6); 150.51 (Ar ipso); 151.16 (C2); 164.14 (C4); 174.12 (CO a

la)

MS: 466 (MH⁺, 7), 340 (MH⁺ - ベース); 200 (17); 136 (47); 89 (25); 81 (C₅H₅O, ベースピーク)

HPLC: RT = 22.48 及び 22.87 分

327 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'

-(p-フルオロフェニル メトキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率 = 89%

^{31}P (CDCl₃) : 3.16 ppm

^1H (CDCl₃) : 9.75 (1H, s, NH), 7.24 (0.5H, d, H-6, B, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.17 (0.5H, d, H-6, A, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.09 (5H, m, Ph, H-1'), 6.22 (1H, m, H-3'), 5.82 (1H, m, H-2'), 4.94 (1H, m, H-4'), 4.30-3.84 (4H, m, ala-NH, ala-CH, H-5'), 3.63 (1.5H, s, OMe, A), 3.62 (1.5H, s, OMe, B), 1.77 (1.5H, d, 5-CH₃, B, $J=1.0\text{ Hz}$), 1.74 (1.5H, d, 5-CH₃, A, $J=1.0\text{ Hz}$), 1.29 (1.5H, d, ala-CH₃, B, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.23 (1.5H, d, ala-CH₃, A, $J=7.0\text{ Hz}$).

^{13}C (CDCl₃) : 174.19 (d, ala-CO, B,

$J=6.8\text{ Hz}$), 174.00 (d, ala-CO, A, $J=6.8\text{ Hz}$), 164.25 (C-4, B), 164.20 (C-4, A), 159.77 (d, p-Ph, $J=243.6\text{ Hz}$), 151.14 (C-2), 146.25 (i-Ph), 135.99 (C-6, A), 135.70 (C-6, B), 133.40 (C-3', A), 133.05 (C-3', B), 127.61 (C-2', B), 127.45 (C-2', A), 121.70 (m, o-Ph), 116.37 (d, m-Ph, A, $J=23.5\text{ Hz}$), 116.34 (d, m-Ph, B, $J=23.5\text{ Hz}$), 111.45 (C-5, A), 111.32 (C-5, B), 89.87 (C-1', A), 89.63 (C-1', B), 84.66 (d, C-4', $J=5.9\text{ Hz}$), 67.29 (d, C-5', A, $J=4.9\text{ Hz}$), 66.10 (d, C-5', B, $J=4.9\text{ Hz}$), 52.70 (OMe), 50.26 (ala-CH, A), 50.13 (ala-CH, B), 20.92 (d, ala-CH₃, A, $J=4.8\text{ Hz}$), 20.88 (d, ala-CH₃, B, $J=4.8\text{ Hz}$), 12.45 (5-CH₃, B

), 12.41 (5-CH₃, A).

MS: C₂₀H₂₄N₃O₈PF: 484 (MH⁺, 11), 358 (MH⁺-チミン, 20), 218 (13), 154 (32), 136 (28), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 484.1285; 実測値 484.1318

HPLC: RT = 25.17 及び 25.40 分

526 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-
(m-トリフルロメチルフェニル メトキシ アラニル) ホスホールアミデ
ート

収率 = 80%

³¹P (CDCl₃): 2.49 及び 3.16 ppm

¹H (CDCl₃): 9.06 (1H, s, NH), 7.45 (5H, m, H-6, Ph), 7.03 (1H, m, H-1'), 6.31 (1H, m, H-3'), 5.92 (1H, m, H-2'), 5.03 (1H, m, H-4'), 4.32 (2H, m, H-5'), 3.97 (2H, m, ala-NH, ala-CH), 3.71 (1.5H, s, OMe, B), 3.70 (1.5H, s, OMe, A), 1.86 (1.5H, s, 5-CH₃, B), 1.80 (1.5H, d, 5-CH₃, A), 1.36 (3H, m, ala-CH₃)

¹³C (CDCl₃): 174.06 (d, ala-CO, A, J = 6.8 Hz), 173.89 (d, ala-CO, B, J = 6.8 Hz), 163.91 (C-4, A), 163.86 (C-4, B), 150.96 (C-2), 150.71 (d, a-Ph, J = 5.9 Hz), 135.86 (C-6, A), 135.66 (C-6, B), 133.30 (C-3', A), 133.02 (C-3', B), 132.00 (q, c-Ph, J = 32.0 Hz), 130.66 (e-Ph), 127.84 (C-2', B), 127.74

(C-2', A), 123.98 (f-Ph, A), 123.84 (q, CF₃, J = 272.0 Hz), 123.79 (f-Ph, B), 122.14 (d-

Ph), 117.54 (d, b-Ph, $J = 3.9$ Hz), 111.61 (C-5, B), 111.44 (C-5, A), 90.04 (C-1', B), 89.77 (C-1', A), 84.61 (d, C-4', $J = 7.8$ Hz), 67.60 (d, C-5', B, $J = 4.9$ Hz), 66.89 (d, C-5', A, $J = 4.9$ Hz), 52.87 (OMe), 50.32 (d, ala-CH, A, $J = 4.8$ Hz), 50.26 (d, ala-CH, B, $J = 4.8$ Hz), 21.11 (d, ala-CH₃, B, $J = 4.9$ Hz), 20.99 (d, ala-CH₃, A, $J = 4.9$ Hz), 12.55 (5-CH₃, B), 12.47 (5-CH₃, A)

MS: C₂₁H₂₄N₃O₈PF₃: 534 (MH⁺, 6), 408 (MH⁺-チミン, 8), 268 (10), 149 (10), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 534.1253; 実測値 534.1201

HPLC: RT = 30.56分

546 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-
-(3, 5-ジクロロフェニル メトキシ アラニル) ホスホールアミデート
 収率 = 70%

³¹P (CDCl₃): 2.83 及び 3.42 ppm

¹H (CDCl₃): 9.74 (1H, s, NH), 7.40 (1H, s, H-6), 7.29 (3H, m, Ph), 7.14 (1H, m, H-1'), 6.44 (1H, m, H-3'), 6.04 (1H, m, H-2'), 5.14 (1H, m, H-4'), 4.48-4.07 (5H, m, ala-NH, ala-CH, H-5'), 3.84 (3H, s, OMe), 1.97 (1.5H, s, 5-CH₃, A), 1.92 (1.5H, s, 5-CH₃, B), 1.48 (3H, m, ala-CH₃)

¹³C (CDCl₃): 173.93 (ala-CO), 164.09 (C-4), 151.27 (i-Ph), 151.06 (C-2), 136.01 (m-Ph), 135.60 (C-6), 133.14 (C-3', B), 132.89 (C-3', A), 127.83 (C-2'), 125.69 (p-Ph), 1

19.40 (o-Ph), 111.54 (C-5, A), 111.40 (C-5, B), 90.03 (C-1', A), 89.74 (C-1', B), 84.60 (C-4'), 67.68 (C-5', A), 66.98 (C-5', B), 52.85 (OMe), 50.26 (ala-CH₃), 20.93 (ala-CH₃), 12.51 (5-CH₃)

MS: C₂₀H₂₃N₃O₈PCl₂: 534 (MH⁺, 8), 408 (MH⁺-チミン, 12), 391 (10), 149 (12), 127 (チミンH⁺, 12), 81 (C₅H₅O, ベースピーク). 精密質量: 期待値 534.0600; 実測値

534.0589

HPLC: RT=32.19分

730 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
-(フェニル N-ベンジルオキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率=92%

³¹P (CDCl₃): 3.40及び4.04 ppm

¹H (CDCl₃): 1.24及び1.26 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃ ala); 1.70及び1.74 (s, 3H, 5CH₃); 3.86-4.28 (m, 4H, H5'+CH ala+NH); 4.85 (m, 1H, H4'); 5.04及び5.06 (s, 2H, CH₂Ph); 5.74 (d, 1H, H2'); 6.16 (dd, 1H, H3'); 6.90 (m, 1H, H1'); 7.00-7.30 (m, 11H, Ar+H6); 9.61 (d, 1H, NH)

¹³C (CDCl₃): 12.52 (5CH₃); 20.98 (CH₃ ala); 50.36-50.52 (CH ala); 66.70-67.18 (C5'); 67.46 (CH₂Ph); 84.63-84.76-84.88 (C4'); 89.68-89.88 (C1'); 111.44-111.55 (C5); 120.18-120.25-120.36-120.43 (Ar オルト, OPh); 125.31 (Ar パラ, OPh); 127.48-127.61

(C2'); 128.45-128.79-128.83 (Ar, CH₂Ph)

; 129.87-129.93 (Ar メタ, OPh); 133.16-133.45 (C3'); 135.35 (Ar1, CH₂Ph); 135.79-136.07 (C6); 150.44 (Ar1, OPh); 151.18 (C2); 164.21-164.28 (C4); 173.42-173.51-173.65 (CO a1a)

HPLC: RT=34.96 及び 35.07 分

MS: C₂₆H₂₈O₈N₃P: 542 (MH⁺; 17); 416 (MH⁺-ベース (base); 40); 81 (100).

精密質量: 期待値 542.1716; 実測値 542.1712

776 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
-(2', 4'-ジブロモフェニル N-メチルアラニニル) ホスホールアミデ
ート

収率=88%

³¹P (CDCl₃): 3.07 及び 3.62 ppm

¹H (CDCl₃): 1.26 及び 1.28 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH₃ a1a); 1.75 及び 1.80 (s, 3H, 5CH₃); 2.11 (s, 1H, NH); 3.64 (s, 3H, OMe); 3.92-4.30 (m, 3H, H5'+CH a1a); 4.98 (m, 1H, H4'); 5.87 (m, 1H, H2'); 6.26 (m, 1H, H3');

6.96 (m, 1H, H1'); 7.30-7.60 (m, 4H, Ar+H6); 9.41 (d, 1H, NH)

¹³C (CDCl₃): 12.51 (5CH₃); 21.00 (CH₃ a1a); 50.24 (CH a1a); 52.80 (OMe); 67.37-67.83 (C5'); 84.49-84.61 (C4'); 89.80-89.92 (C1'); 111.60 (C5); 115.49 (Ar2); 118.26 (Ar4); 122.61-122.89 (Ar6); 127.70 (C2'); 131.86 (Ar5); 133.06-133.21 (C3'); 135.64 (Ar3); 135.75-135.88 (C6); 147.01 (Ar1); 1

51.07 (C2); 164.03 (C4); 173.71-173.82 (CO a l a)

HPLC: RT = 41.17 及び 41.30 分

MS: $C_{20}H_{22}O_8N_3PBr_2$: 622, 624, 626 (MH^{+0} ; 3, 6, 3); 496, 498, 500 (MH^{+0} -ベース; 5, 9, 5); 81 (100).

精密質量: 期待値 621.9516; 実測値 621.9507

779 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル-N-メチルアラニニル)ホ
スホールアミデート

収率 = 76%

^{31}P (CDCl₃): 4.74 及び 5.66 ppm

1H (CDCl₃): 1.34 及び 1.36 (d, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃ a l a); 1.75 及び 1.81 (s, 3H, 5CH₃); 3.69 (s, 3H, OMe); 3.92-4.40 (m, 4H, H5' + CH a l a + NH); 4.97 (m, 1H, H4'); 5.85 (m, 1H, H2'); 6.29 (m, 1H, H3'); 6.93 (m, 1H, H1'); 7.19 (m, 1H, H6); 9.38 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃): 12.23-12.43 (5CH₃); 20.83 (CH₃ a l a); 50.22-50.34 (CH a l a); 52.99 (OMe); 67.75-68.37 (C5'); 84.42-84.52 (C4'); 89.87-90.17 (C1'); 111.75 (C5); 127.69-127.93 (C2'); 132.86-133.13 (C3'); 132-143 (m, Ar); 135.74-135.96 (C6); 151.11 (C2); 164.15 (C4); 173.64-173.76 (CO a l a)

質量 (NOBAマトリクス): $C_{20}H_{19}O_8N_3PF_5$: 556 (MH^{+0} , 31); 578 ($M^{+0}Na$, 100)

HPLC: RT = 35.90 分

862 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'
-(フェニル N-ヘキシルオキシ ア

ラニル) ホスホールアミデート

収率 = 88%

^{31}P (CDCl₃) : 3.99 及び 4.60 ppm

^1H (CDCl₃) : 0.94 (m, 3H, CH₃CH₂) ; 1.28-1.41 (m, 9H, CH₃ ala + 3xCH₂) ; 1.65 (m, 2H, CO₂CH₂CH₂) ; 1.90 及び 1.93 (s, 3H, 5CH₃) ; 4.00-4.20 (m, 4H, CH ala + NH ala + CO₂CH₂) ; 4.37 (m, 2H, H5') ; 5.05 (m, 1H, H4') ; 5.94 (m, 1H, H2') ; 6.38 (m, 1H, H3') ; 7.10 (m, 1H, H1') ; 7.15-7.36 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.48 及び 9.51 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.76 (5CH₃) ; 14.39 (CH₃CH₂) ; 21.45 (CH₃ ala) ; 22.88, 25.82, 28.82 及び 31.72 (CH₂) ; 50.63 (CH ala) ; 66.26 (OCH₂) ; 66.89-67.43 (C5') ; 85.03 (C4') ; 89.97 (C1') ; 111.68-111.83 (C5) ; 120.55 (Ar オルト) ; 125.57 (Ar パラ) ; 127.86 (C2') ; 130.15 (Ar メタ) ; 133.47-133.70 (C3') ; 136.03-136.31 (C6) ; 150.72 (Ar ipso) ; 151.37-151.39 (C2) ; 164.35-164.42 (C4) ; 174.02 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₃H₃₄O₈N₃P : 536 (MH⁺, 24) ; 558 (M⁺+Na, 37)

863 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'
-(フェニル N-メトキシ-フェニルアラニル) ホスホールアミデート

収率 = 89%

^{31}P (CDCl₃) : 3.96 及び 4.35 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.89 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.00 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3.74 (s, 3H, OMe) ; 3.80-4.28 (m, 4H, CH ala+NH ala+H5') ; 4.94 (m, 1H, H4') ; 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.21-6.30 (m, 1H, H3') ; 7.04-7.32 (m, 12H, Ar+H1'+H6) ; 9.35 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.54 (5CH₃) ; 40.55 (CH₂Ph) ; 52.63 (OMe) ; 55.72-56.01 (CH ala) ; 66.50-67.10 (C5') ; 84.78 (C4') ; 89.71-89.95 (C1') ; 111.53-111.64 (C5) ; 120.28 (Ar オルト, OPh) ; 125.40 (Ar パラ, OPh) ; 127.52 (C2') ; 128.86, 129.65及び129.98 (Ar, CH₂Ph) ; 129.86-129.92 (Ar メタ, OPh) ; 133.18-133.50 (C3') ; 135.72 (Ar ipso, CH₂Ph) ;

135.79-136.06 (C6) ; 150.46 (Ar ipso, OPh) ; 151.13-151.17 (C2) ; 164.12-164.18 (C4) ; 173.00 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₆H₂₈O₈N₃P : 542 (MH⁺, 77) ; 564 (M⁺+Na, 29)

864 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
-(フェニル N-メトキシ-ロイシニル) ホスホールアミデート

収率=87%

^{31}P (CDCl₃) : 4.18及び4.83 ppm

^1H (CDCl₃) : 0.91 (m, 6H, (CH₃)₂CH) ; 1.42-1.70 (m, 3H, CH₂CH (CH₃)₂) ; 1.91及び1.93 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.73 (s, 3H, OMe) ; 3.76-3.98 (m, 2H, CH ala+NH ala) ; 4.28-4.46 (m, 2H, H5') ; 5.08 (m, 1H, H4') ; 5.96 (m, 1H, H2') ; 6.36 (m,

^1H , $\text{H}3'$) ; 7.09 (m, ^1H , $\text{H}1'$) ; 7.18-7.35 (m, 6 H , Ar+H6) ; 9.35 (s, ^1H , NH)

^{13}C (CDCl_3) : 12.76 (5CH_3) ; 22.23-23.01 (($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2\text{CH}$) ; 24.75 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$) ; 43.86-44.11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 52.75 (OMe) ; 53.42-53.60 (CH a
l

a) ; 66.92-67.55 ($\text{C}5'$) ; 85.62 ($\text{C}4'$) ; 89.92-90.19 ($\text{C}1'$) ; 111.69-111.83 ($\text{C}5$) ; 120.37-120.62 (Ar オルト) ; 125.55-125.58 (Ar パラ) ; 127.79 ($\text{C}2'$) ; 130.12 (Ar メタ) ; 133.51-133.70 ($\text{C}3'$) ; 136.00-136.36 ($\text{C}6$) ; 151.05 (Ar i p s o) ; 151.38 ($\text{C}2$) ; 164.39-164.50 ($\text{C}4$) ; 174.55-174.88 (CO a l a)

質量 (NOBAマトリクス) : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}$: 508 (MH^{+0} , 62) ; 530 (M^{0+}Na , 59)

865 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5' - (フェニル N-メトキシバニル) ホスホールアミデート

収率 = 86%

^{31}P (CDCl_3) : 4.85 及び 5.40 ppm

^1H (CDCl_3) : 0.92 (m, 6 H , ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2\text{CH}$) ; ; 1.82 (m, 3 H , $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$) ; 1.89 及び 1.91 (s, 3 H , 5CH_3) ; 3.76 (s, 3 H , OMe) ; 3.82 (m, 2 H , CH a l a + NH a l a) ; 4.30-4.48 (m, 2 H , $\text{H}5'$) ; 5.07 (m, ^1H , $\text{H}4'$) ; 5.96 (m, ^1H , $\text{H}2'$) ; 6.38 (m, ^1H , $\text{H}3'$) ; 7.10 (m, ^1H , $\text{H}1'$) ; 7.18-7.35 (m, 6 H , Ar+H6) ; 9.31 (s, ^1H ,

NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.80 (5CH₃) ; 17.77-19.24 ((CH₃)₂CH) ; 32.43-32.62 (CH (CH₃)₂) ; 52.67 (OMe) ; 60.32-60.38 (CH ala) ; 66.92-67.65 (C5') ; 85.04 (C4') ; 89.98-90.24 (C1') ; 111.76-111.87 (C5) ; 120.45-120.56 (Ar オルト) ; 125.54-125.59 (Ar パラ) ; 127.81-127.86 (C2') ; 130.13-130.17 (Ar メタ) ; 133.51-133.72 (C3') ; 136.01-136.28 (C6) ; 150.83 (Ar ipso) ; 150.87-151.34 (C2) ; 164.30-164.37 (C4) ; 173.56-173.65 (CO ala)

質量 : C₂₂H₂₈O₈N₃P : 493.6 (MH⁺; 100)

866 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
-(フェニル N-メトキシグリシニル) ホスホールアミデート

収率 = 90%

^{31}P (CDCl₃) : 4.89 及び 5.52 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.79 及び 1.83 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.69 (s, 3H, OMe) ; 3.70-4.05 (m, 4H, CH₂NH + CH ala + NH ala) ; 4.32 (m, 2H, H5') ; 4.99 (m, 1H, H4')

) ; 5.92 (m, 1H, H2') ; 6.38 (m, 1H, H3') ; 6.98 (m, 1H, H1') ; 7.05-7.38 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.44 及び 9.46 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.75 (5CH₃) ; 43.15 (CH₂NH) ; 52.94 (OMe) ; 66.78-67.52 (C5') ; 84.98-85.10 (C4') ; 89.68-90.16 (C1') ; 111.69-111.80 (C5) ; 120.46-120.59 (Ar オルト) ; 125.66 (Ar パラ) ; 127.66-127.91 (C2') ; 130.22 (Ar メタ) ; 133.48-133.87 (C3') ; 136.11-136.40 (

C 6) ; 150.65 (Ar ipso) ; 151.45 (C 2) ; 164.4
6 (C 4) ; 171.41-171.51 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₁₉H₂₂O₈N₃P : 452 (MH⁺, 74) ; 4
74 (M⁺+Na, 46)

867 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'
- (フェニル N-メトキシメチオニル) ホスホールアミデート

収率 = 81%

³¹P (CDCl₃) : 4.09 及び 4.86 ppm

¹H (CDCl₃) : 1.74 及び 1.79 (s, 3H, CH₃S) ; 1.94 及
び 1.97 (s, 3H, 5CH₃) ; 1.

80-2.40 (m, 5H, CHCH₂CH₂S) ; 3.72 及び 3.74 (s,
3H, OMe) ; 3.98-4.32 (m, 4H, H5' + CH ala + NH
ala) ; 4.96 (m, 1H, H4') ; 5.84 (m, 1H, H2') ;
6.26 (m, 1H, H3') ; 6.96 (m, 1H, H1') ; 7.05-7
.25 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.58 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDCl₃) : 12.80 (5CH₃) ; 15.68 (CH₃S) ; 29.
95 (CH₂SCH₃) ; 33.73-33.85 (CH₂CH₂S) ; 53.06
(OMe) ; 53.81-54.07 (NHCH) ; 67.05-67.70 (C5') ; 84.90-85.03 (C4') ; 89.98-90.23 (C1'
) ; 111.66-111.86 (C5) ; 120.39-120.66 (Ar
オルト) ; 125.63 (Ar パラ) ; 127.81-127.91 (C2'
) ; 130.18 (Ar メタ) ; 133.44-133.69 (C3')
; 136.00-136.38 (C6) ; 150.72-150.80 (Ar
ipso) ; 151.41 (C2) ; 164.52 (C4) ; 173.61-1
73.94 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₂H₂₈O₈N₃PS : 526 (MH⁺, 46) ;
548 (M⁺+6Na, 21)

868 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'

— (2 , 4 - ジ ブ ロ モ フ ェ ニ ル N - ベ

ン ジ ル ア ラ ニ ル) ホ ス ホ ー ル ア ミ デ ー ト

収 率 = 8 2 %

^{31}P (C D C l $_3$) : 3 . 6 8 及 び 4 . 1 8 p p m

^1H (C D C l $_3$) : 1 . 4 0 及 び 1 . 4 2 (d , 3 H , J = 6 . 7 H z , C H $_3$ a l a) ; 1 . 9 0 及 び 1 . 9 2 (s , 3 H , 5 C H $_3$) ; 4 . 0 4 - 4 . 4 0 (m , 4 H , H 5 ' + C H a l a + N H a l a) ; 4 . 9 8 (m , 1 H , H 4 ') ; 5 . 2 0 (s , 2 H , C H $_2$ P h) ; 5 . 9 1 (m , 1 H , H 2 ') ; 6 . 2 7 及 び 6 . 3 5 (m , 1 H , H 3 ') ; 7 . 0 6 (b s , 1 H , H 1 ') ; 7 . 3 0 - 7 . 7 0 (m , 9 H , A r + H 6) ; 9 . 5 2 (s , 1 H , N H)

^{13}C (C D C l $_3$) : 1 2 . 8 6 (5 C H $_3$) ; 2 1 . 3 5 (C H $_3$ a l a) ; 5 0 . 6 8 - 5 0 . 7 6 (C H a l a) ; 6 7 . 6 7 - 6 8 . 0 3 (C 5 ') ; 6 7 . 8 8 (C H $_2$ P h) ; 8 4 . 8 5 (C 4 ') ; 9 0 . 1 0 - 9 0 . 2 0 (C 1 ') ; 1 1 1 . 8 8 - 1 1 1 . 9 2 (C 5) ; 1 1 5 . 7 6 - 1 1 5 . 9 1 (A r 2) ; 1 1 8 . 6 2 - 1 1 8 . 7 2 (A r 4) ; 1 2 2 . 9 1 - 1 2 3 . 2 2 (A r 6) ; 1 2 7 . 9 8 (C 2 ') ; 1 2 8 . 7 5 - 1 2 9 . 0 1 - 1 2 9 . 1 2 (A r o , m , p , C H $_2$ P h) ; 1 3 2 . 2 0 (A r 5) ; 1 3 3 . 3 8 - 1 3 3 . 5 1 (C 3 ') ; 1 3 5 . 4 8 (A r i p s o , C H $_2$ P h) ; 1 3 5 . 9 6 (A r 3) ; 1 3 6 . 2 1 (C 6) ; 1 4 7 . 2 8 (A r 1) ; 1 5 1 . 3 9 (C 2) ; 1 6 4 . 3 4 - 1 6 4 . 3 8 (C 4) ; 1 7 3 . 4 7 - 1 7 3 . 6 2 (C O a l a)

質 量 (N O B A マ ト リ ク ス) : C $_{26}$ H $_{26}$ O $_8$ N $_3$ P B r $_2$: 6 9 9 - 7 0 0 - 7 0 1 (M H $^{+}$, 2 7 - 4 9 - 2 9) ; 7 2 1 - 7 2 2 - 7 2 3 (M $^{+}$ N a , 1 7 - 2 1 - 1 7)

8 7 7 - 2 ' , 3 ' - ジ デ オ キ シ - 2 ' , 3 ' - ジ デ ヒ ド ロ チ ミ ジ ン - 5 ' -

— (フ ェ ニ ル N - メ ト キ シ グ リ シ ニ ル) ホ ス ホ ー ル ア ミ デ ー ト

収率 = 83%

^{31}P (CDCl₃) : 3.91 及び 4.33 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.83 及び 1.85 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.01 (m, 2H, CHCH₂Ph) ; 3.78-4.30 (m, 4H, H5' + HNCH) ; 4.92 (m, 1H, H4') ; 5.89 (m, 1H, H2') ; 6.18 及び 6.27 (m, 1H, H3') ; 7.00-7.40 (m, 17H, Ar + H1' + H6) ; 9.35 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.62-12.75 (5CH₃) ; 40.65-40.73 (CHCH₂Ph) ; 55.95-56.26 (NHCHH) ; 66.79-67.27 (C5') ; 67.80 (CH₂Ph) ; 84.87-85.05 (C4') ; 89.92-90.14 (C1') ; 111.72-111.82 (C5) ; 120.45-120.52 (Ar オルト, OPh) ; 125.60 (Ar パラ, OPh) ; 127.73 (C2') ; 129.01-129.07-129.11-129.91-130.15-130.38

-135.29-135.85 (Ar, 2xCH₂Ph) ; 130.21 (Ar メタ, OPh) ; 133.36-133.63 (C3') ; 136.24 (C6) ; 150.68-150.77 (Ar i p s o, OPh) ; 151.31-151.35 (C2) ; 164.28-164.34 (C4) ; 172.48-172.64 (CO a l a)

質量 (NOBAマトリクス) : C₃₂H₃₂O₈N₃P : 618 (MH⁺, 78) ; 640 (M⁺+Na, 52)

878 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(フェニル N-tert-ブチルフェニルアラニル)ホスホールアミデート

収率 = 79%

^{31}P (CDCl₃) : 4.27 及び 4.50 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.40 及び 1.41 (s, 9H, tBu) ; 1.84 及び 1.87 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.00 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3.76

- 4.28 (m, 4H, H5' + HNCH) ; 4.95 (m, 1H, H4') ;
 5.86 及び 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.26 及び 6.30 (m, 1H,
 H3') ; 7.04 (m, 1H, H1') ; 7.12-7.25 (m, 11H,
 Ar + H6) ; 9.38 及び 9.40 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.76-12.79 (5CH₃) ; 28.31 ((CH
₃)₃C) ; 40.96-41.04 (CH₂Ph) ; 56.31-56.65 (NHCH) ; 66.79-67.28 (C5') ; 82.90-82.92 (

(CH₃)₃C) ; 84.94-85.03 (C4') ; 89.93-90.11
 (C1') ; 111.67-111.86 (C5) ; 120.45 (Ar オル
 ト, OPh) ; 125.52 (Ar パラ, OPh) ; 127.77 (C2')
 ; 127.88-128.83-128.92-136.02 (Ar, CH₂P
h) ; 130.13 (Ar メタ, OPh) ; 133.54-133.60 (C
 3') ; 136.31 (C6) ; 150.75-150.84 (Ar i p s o
 , OPh) ; 151.36 (C2) ; 164.32-164.37 (C4) ; 1
 71.89 (CO a l a)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₉H₃₄O₈N₃P : 584 (MH⁺, 26) ; 6
 06 (M⁺Na, 41)

892 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'
-(フェニル N-シクロヘキシルオキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率 = 83%

^{31}P (CDCl₃) : 4.11 及び 4.71 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.08-1.82 (m, 16H, CH₃ a l a + 5CH₃
 + シクロヘキシル) ; 3.79-4.14 (m, 2H, CH a l a + NH a
 l a) ; 4.27 (m, 2H, H5') ; 4.69 (m, CH シクロヘキシル
) ; 4.96 (m, 1H, H4') ; 5.80 (m, 1H, H2') ; 6.24
 (m, 1H, H3') ; 6.98 (m, 1H, H1') ; 7.04-7.32 (m, 6H, Ar + H

6) ; 9.66 及び 9.82 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.58 (5CH₃) ; 21.18-21.32 (CH₃ ala) ; 23.73-25.40-31.49-31.58 (CH₂ シクロヘキシル) ; 50.47-50.61 (CH ala) ; 66.69-67.24 (C5') ; 74.36 (CH シクロヘキシル) ; 84.87 (C4') ; 89.72-89.92 (C1') ; 111.48-111.63 (C5) ; 120.26-120.49 (Ar オルト) ; 125.32-125.37 (Ar パラ) ; 127.59-127.73 (C2') ; 129.91-129.98 (Ar メタ) ; 133.30-133.51 (C3') ; 135.89-136.16 (C6) ; 150.53 (Ar ipso) ; 150.67-151.31 (C2) ; 164.36-164.41 (C4) ; 173.23 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₅H₃₂O₈N₃P : 534 (MH⁺, 56) ; 556 (M⁺Na, 42)

893 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニル N-トブチルオキシ アラニル) ホスホールアミデート

収率 = 79%

^{31}P (CDCl₃) : 4.17 及び 4.67 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.34 (m, 3H, CH₃ ala) ; 1.46 (m, 9H, CH₃ tBu) ; 1.87 (d, 3

H, 5CH₃) ; 3.82-4.06 (m, 2H, H5') ; 4.29-4.49 (m, 2H, CH ala + NH ala) ; 5.05 (m, 1H, H4') ; 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.35 (m, 1H, H3') ; 7.06 (m, 1H, H1') ; 7.15-7.40 (m, 6H, Ar + H6) ; 9.60 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.54 (5CH₃) ; 21.19-21.35 (CH₃ ala) ; 28.07 (C(CH₃)₃) ; 50.80-50.89 (CH ala) ; 66.60-67.18 (C5') ; 82.41-82.45 (C(M

e)₃) ; 84.82 (C4') ; 89.67-89.87 (C1') ; 111.44-111.60 (C5) ; 120.22-120.41 (Ar オルト) ; 125.28-125.31 (Ar パラ) ; 127.54-127.65 (C2') ; 129.88-129.94 (Ar メタ) ; 133.33-133.47 (C3') ; 135.84-136.10 (C6) ; 150.51 (Ar ipso) ; 150.65-151.20 (C4) ; 164.19-164.23 (C2) ; 172.78-172.93 (CO ala)

質量 (NOBAマトリクス) : C₂₃H₃₀O₈N₃P : 508 (MH⁺, 82) ; 530 (M⁺+Na, 48)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(フェニルメトキシ-B-アラニル)ホスフェート

参照 1197

収率 = 64%

³¹P (CDCl₃) : 6.44, 6.70 (1:3)

¹H (CDCl₃) : 1.87* (s, 3H, 5-CH₃), 2.42 (t, 2H, CH₂ ala), 3.22* (m, 2H, CH₂ ala), 3.62 (s, 3H, OCH₃) ; 4.09 (m, 1H, H4'), 4.18-4.39 (m, 2H, H5'), 4.97 (bs, 1H, NH ala) ; 5.88* (m, 1H, H2'), 6.32* (m, 1H, H3'), 6.99 (m, 1H, H1') , 7.08-7.38 (m, 5H, Ph及びH6), 10.01 (bs, 1H, ベースNH)

¹³C (CDCl₃) : 14.52 (5-CH₃), 37.80* (CH₂ ala), 39.28* (CH₂ ala), 53.91* (OCH₃), 68.57* (d, J=3.92 Hz, C5'), 86.90 (d, J=8.38 Hz, C4') , 91.68* (C1'), 113.40* (C5), 122.34 (d, J=4.68 Hz, オルト-Ph), 127.23 (C2'), 129.55* (パラ-Ph), 131.81* (メタ-Ph), 135.45* (C6), 137.99* (C3'), 152.60* (d, J=5.96 Hz, ipso-Ph), 1

53.44 (C2), 166.58 (C4), 174.55* (COO)

質量 (NOBAマトリクス) : $C_{20}H_{24}N_3O_8P$: 126 (チミン⁺, 5), 127 (チミンH⁺, 4); 242 (C_{10}

$H_{13}PO_4N^+$, 9), 243 ($C_{10}H_{14}PO_4N^+$, 3), 465 (M^+ , 4), 466 (MH^+ , 8), 467 ($MHNa^+$, 20), 168 ($MHNa^+$, ^{13}O , 5), 187 (MNa^+ , 3), 188 ($MHNa^+$, 97), 189 ($MHNa^+$, ^{13}C , 21),

高分解能MS: 実測 466.1379 (MH^+), $C_{20}H_{25}N_3O_8P$ は 466.1379 を必要とする

HPLC: RT = 22.81, 23.27 分 (1:1)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(フェニルメトキシ- α -アミノブチルリル)ホスフェート

参照 1198

収率 = 65%

^{31}P (CDCl₃): 6.11, 6.66 (1:2)

1H (CDCl₃): 1.78 (m, 2H, CH₂ GABA), 1.85* (s, 3H, 5-CH₃); 2.35 (t, 2H, J = 6.95 Hz, CH₂, GABA), 2.97* (m, 2H, CH₂ GABA), 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.93* (m, 1H, H4'), 4.28* (m, 1H, H5'), 4.35* (m, 1H, H5'), 5.02 (bs, 1H, NH GABA); 5.82* (m, 1H, H2'), 6.31 (m, 1H, H3'), 6.98 (m, 1H, H1'), 7.11-7.37 (m, 6H, Ph 及び H6), 9.91 (bs, 1H, ベース NH)

^{13}C (CDCl₃): 12.64 (5-CH₃), 26.72* (CH₂ GABA), 32.25* (CH₂ GABA), 40.98* (CH₂ GABA), 51.94 (OCH₃), 66.93* (C5'), 85.11 (d, J = 8.30 Hz, C4'), 111.40 (C5), 120.46* (d, J = 4.83 Hz

, オルト-Ph), 125.24 (C2'), 127.59* (パラ-Ph), 129.88* (メタ-Ph), 133.68* (C6), 136.28* (C3'), 150.86* (d, J=6.45 Hz, ipso-Ph), 151.61 (C2), 164.80 (C4), 173.86* (COO)

質量 (マトリクス NOBA): C₂₁H₂₆N₃O₈P: 127 (チミンH⁺, 28), 479 (M⁺, 3), 480 (MH⁺, 59), 481 (MH⁺, 13C, 17), 501 (MNa⁺, 3), 502 (MHN a⁺, 59), 503 (MHN a⁺, ¹³C, 16)

高分解能MS: 実測 480.1486 (MH⁺), C₂₁H₂₇N₃O₈P は 480.1536 を必要とする

HPLC: RT=23.90, 24.33 分 (1:1)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(フェニルメトキシ-2-アミノイソブチル) ホスフェート

参照 1200

収率=36%

³¹P (CDCl₃): 2.38, 3.05 (3:1)

¹H (CDCl₃): 1.53* (s, 6H, CMe₂), 1.91* (s, 3H, 5-CH₃); 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (m, 2H, H5'), 4.23-4.41 (m, 3H, H4' 及び H5'), 5.03 (bs, 1H, P-NH); 5.89* (m, 1H, H2'), 6.28* (m, 1H, H3'), 6.99-7.31 (m, 7H, Ph HO 及び H1'), 9.09 (bs, 1H, ベース NH)

¹³C (CDCl₃): 14.27 (5-CH₃), 28.74* (CMe₂), 54.81* (OCH₃), 58.88* (CMe₂), 69.03* (d, C', J=5.58 Hz), 86.57* (d, J=7.88 Hz, C4'), 91.51* (C1'), 113.24* (C5), 122.01* (d, J=4.95 Hz, オルト-Ph), 126.88 (C2'), 129.25* (パラ-Ph), 131.57* (メタ-Ph), 135.19* (C6), 137.68* (C3')

), 152.52* (d, $J = 3.09 \text{ Hz}$, オルト-Ph), 153.05 (C2), 166.12 (C4), 177.69* (COO)

MS (マトリクス NOBA): 354 ((MH-チミン)⁺, ベースピーク), 479 (M⁺, 3), 480 (MH⁺, 64), 481 (MH⁺, ¹³C, 17), 482 (MH⁺, 2X ¹³C, 3), 502 (MNa⁺, 92), 503 (MHNa⁺, 24)

高分解能MS: 実測 480.1503 (MH⁺), C₂₁H₂₇N₃O₈P は 480.1536 を必要とする

HPLC: RT = 24.79, 25.29 分 (1:1)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(フェニルメトキシ-6-アミノカプロイル)ホスフェート

参照 1199

収率 = 80%

³¹P (CDCl₃): 6.90, 6.30 (1:1)

¹H (CDCl₃): 1.28 (s, 2H, CH₂ カプロイル), 1.45 (m, 2H, CH₂ カプロイル), 1.58 (m, 2H, CH₂ カプロイル), 1.82* (s, 3H, 5-CH₃), 2.28 (m, 2H, CH₂ カプロイル), 2.87 (m, 2H, CH₂ カプロイル), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (m, 1H, H4'), 4.25 (m, 2H, H5'), 4.95 (bs, 1H, NH カプロイル), 5.86* (m, 1H, H2'), 6.31* (m, 1H, H3'), 6.98 (m, 1H, H1'), 7.04-7.38* (m, 6H, Ph 及び H6) 10.12 (bs, 1H, ベース NH)

¹³C (CDCl₃): 13.47* (5-CH₃), 25.43* (CH₂ カプロイル), 27.04* (CH₂ カプロイル), 32.15* (CH₂ カプロイル), 34.85 (CH₂ カプロイル), 42.30* (CH₂ カプロイル), 52.61 (OCH₃), 67.92* (C5'), 85.80 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 90.68* (C4'), 112.25* (C5), 121.17* (

d, $J = 4.58 \text{ Hz}$, オルト-P h), 125.99 (C 2'), 128.4

0* (パラ-P h), 130.77* (メタ-P h), 134.38* (C 6),
137.09* (C 3'), 151.69* (d, $J = 3.23 \text{ Hz}$, オルト-P
h), 152.26 (C 2'), 165.36 (C 4'), 175.07 (C O
O)

MS (マトリクス C 1): 127 (チミンH⁺, 42), 508 (MH⁺, 18
) , 509 (MH⁺, ¹³C, 5)

高分解能MS: 実測 508.1850 (MH⁺), C₂₃H₃₁N₃O₈P は 508.
1849 を必要とする

HPLC: RT = 26.33 分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(βアラニ
ニル)ホスフェート アンモニウム塩

参照 1216

収率 = 62%

³¹P (D₂O): 8.84

¹H (D₂O): 1.73 (3H, s, 5-CH₃), 2.18 (2H, m, a l
a CH₂), 2.65 (m, 2H, a l a CH₂), 3.79 (2m, H, H
5'), 4.95 (m, 1H, H 4'), 5.76 (m, 1H, H 2'), 6.
35 (m, 1H, H 3'), 6.82 (m, 1H, H 1'), 7.47 (s, 1
H, H 6)

¹³C (D₂O): 11.81 (5-CH₃), 38.51 (a l a CH₂), 3
9.45 (d, a l a CH₂, $J = 6.64 \text{ Hz}$), 65.41 (d, C 5'
, $J = 4.91 \text{ Hz}$),

86.40 (d, $J = 9.20 \text{ Hz}$, C 4'), 90.20 (C 1'), 111
.07 (C 5), 125.40 (C 2'), 134.66 (C 3'), 138.
54 (C 6), 152.53 (C 2), 167.00 (C 4), 181.04 (C O O)

HPLC: RT = 32.74分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(γ -アミノ
ノブチルリル)ホスフェート アンモニウム塩

参照1224

収率 = 54%

^{31}P (D_2O): 10.03

^1H (D_2O): 1.47 (m, 2H, GABA- CH_2), 1.72 (s, 3H, 5- CH_3), 1.98 (m, 2H, GABA, CH_2), 2.48 (m, 2H, GABA- CH_2), 3.72 (m, 2H, H5'), 4.91 (m, 1H, H4'), 5.72 (m, 1H, H2'), 6.26 (m, 1H, H3'), 6.72 (m, 1H, H1'), 7.45 (s, 1H, H6')

^{13}C (D_2O): 11.79 (5- CH_3), 27.99 (d, $J = 7.25\text{ Hz}$, GABA- CH_2), 34.47 (GABA- CH_2), 41.17 (GABA- CH_2), 65.35 (d, $J = 4.68\text{ Hz}$, C5'), 86.38 (d, $J = 9.36\text{ Hz}$, C4'), 90.27 (C1'), 111.

47 (C5'), 125.29 (C2'), 134.70 (C3'), 138.68 (C6), 152.47 (C2), 166.95 (C4), 182.32 (COO)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-(カプロイル)
ホスフェート アンモニウム塩 参照1217

収率 = 49%

^{31}P (D_2O): 10.18

^1H (D_2O): 1.01 (m, 2H, カプロイル- CH_2), 1.21 (m, 2H, カプロイル- CH_2), 1.32 (m, 2H, カプロイル- CH_2), 1.78 (s, 3H, 5- CH_3), 2.05 (m, 2H, カプロイル- CH_2), 2.58 (m, 2H, カプロイル- CH_2), 3.78 (m, 2H, H5'), 4.99 (s, 1H, H4'), 6.32 (m, 1H, H3'), 6.82 (m, 1H, H2'), 7.51 (s, 1H, H6)

^{13}C (D_2O) : 11.84 (5- CH_3), 25.66 (カプロイル CH_2),
 26.46 (カプロイル CH_2), 31.10 (d, $J=6.82\text{Hz}$, カ
 プロイル CH_2), 37.06 (カプロイル CH_2), 41.47 (カプロイ
 ル CH_2), 65.37 (d, $J=4.83\text{Hz}$, C5'), 86.45 (d
 , $J=9.74\text{Hz}$, C4'), 90.29 (C1'), 111.43 (C5)
 , 125.27 (C2'), 134.80 (C3'), 138.89 (C6),
 15

2.48 (C2), 166.94 (C4), 183.15 (COO).

2', 3'-ジデオキシシチジン-5'-(フェニル-N-メトキシアラニル
)ホスホールアミデート 参照1221

収率 = 16.6%

^{31}P (CDCl_3) : 3.94, 4.00

^1H (CDCl_3) : 1.33, 1.35 (2xd, 3H, CH_3 a1a); 1
 .92, 1.96, 2.41 (1H, 2H, 1H, 3xm, H2', H3');
 3.66 (s, 3H, OMe); 3.86-4.35 (m, 5H, H4', H5
 ', CH a1a, NH a1a); 5.63 (2xd, $J=7.4\text{Hz}$, H6
), 6.02 (m, 1H, H-1'), 7.12-7.32 (m, 5H, Ar)
 , 7.73 (1H, 2xd, $J=7.4\text{Hz}$, H5)

^{13}C (CDCl_3) : 20.98 (CH_3 a1a); 24.97, 25.11,
 32.85 (C2', C3'); 50.12, 50.30 (CH_3 a1a);
 52.55 (OMe); 67.19, 67.26, 67.50 (C5'); 79
 .16, 79.27, 79.34 (C4'); 87.29, 87.46 (C1'
); 93.48 (C5); 119.99, 120.04, 120.10, 125
 .05, 125.10, 129.73, 129.77 (CAr); 141.17
 (C6); 150.48, 150.57 (C ipso Ar); 155.68
 (C2); 165.44 (C4); 173.8

4, 173.94 (CO a1a)

質量 (ES⁺) : C₁₉H₂₅N₄O₇P : 475 (MNa⁺, 100) ;

HPLC : RT = 20.53, 21.22分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニルメトキシサルコシニル ホスフェート) 参照1098

収率 = 65%

³¹P (CDCl₃) : 6.80, 7.36 ppm

¹H (CDCl₃) : 1.72 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.64, 2.67 (s, 3H, NCH₃) ; 3.62 (s, 3H, OCH₃) ; 3.40-4.10 (m, 2H, CH₂) ; 4.20-4.50 (m, 2H, H5') ; 4.97 (bs, 1H, H4') , 5.80-5.90 (m, 1H, H2') ; 6.30-6.40 (m, 1H, H3') ; 6.97 (bs, 1H, H1') ; 7.00-7.30 (m, 6H, Ar+H6) ; 9.59 (bs, 1H, NH)

¹³C (CDCl₃) : 12.35 (5CH₃) ; 34.55-34.60-34.65 (NCH₃) ; 50.67-50.78-50.87 (CH₂) ; 52.10-52.13 (OCH₃) ; 62.27-66.77-66.82 (C5') ; 84.71-84.84 (C4') ; 89.52-89.82 (C1') ; 111.16-111.33 (C5) ; 120-150 (m, Ar) ; 127.17-127.40 (C

2') ; 133.25-133.62 (C3') ; 135.73-136.11 (C6) ; 150.85-150.90 (C2) ; 163.84-163.87 (C4) ; 170.57-170.60-170.84 (COOCH₃)

質量 : C₂₀H₂₄O₈N₃P : 488 ((M+Na)⁺, 100) ; 466 ((M+H)⁺, 5)

HPLC : RT = 25.17及び25.59分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニルエトキシサルコシニル ホスフェート) 参照1133

収率 = 65%

³¹P (CDCl₃) : 0.87, 7.41 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.18–1.24 (m, 2H, CH₃CH₂) ; 1.80 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.68, 2.71 (s, 3H, NCH₃) ; 3.46–3.65 (m, 2H, NCH₂) ; 3.91–4.45 (m, 2H, H5') ; 4.11, 4.13 (s, 3H, CH₂CH₃) ; 5.00 (bs, 1H, H4') ; 5.82–5.88 (m, 1H, H2') ; 6.33–6.37 (m, 1H, H3') ; 7.00 (bs, 1H, H1') ; 7.10–7.50 (m, 6H, Ar+H6) ; 8.75 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.86–12.89 (5CH₃) ; 14.69 (CH₂CH₃) ; 35.06–35.11 (NCH₃) ; 51.35–51.43–51.51 (NCH₂) ;

61.77 (CH₂CH₃) ; 66.77–67.27–67.33 (C5') ; 85.26–85.36 (C4') ; 90.01–90.31 (C1') ; 111.69–111.86 (C5) ; 120–151 (m, Ar) ; 127.73–127.96 (C2') ; 133.73–134.10 (C3') ; 136.27–136.64 (C6) ; 151.61 (C2) ; 164.70 (C4) ; 170.62–170.66–170.85 (COOCH₃)

質量 : C₂₁H₂₆O₈N₃P : 502 ((M+Na)⁺, 100) ; 480 ((M+H)⁺, 5)

HPLC : RT = 25.84 及び 26.65 分

2', 3' -ジデオキシ-2', 3' -ジデヒドロチミジン 5' - (メチオニニル ホスフェート) 参照1156

収率 = 52%

^{31}P (CDCl₃) : 7.77 ppm

^1H (CDCl₃) : 1.75–1.85 (m, 2H, CH₂S) ; 1.90 (s, 3H, SCH₃) ; 2.01, 2.10 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.30–2.50 (m, 2H, CH₂CH₂S) ; 3.45–3.60 (m, 1H, CHNH) ; 3.94 (s, 2H, H5') ; 5.05 (bs, 1H, H4') ; 5.90–6.00 (m, 1H, H2') ; 6.40–6.50 (m, 1H, H3')

; 6.93 (bs, 1H, H1'); 7.68 (s, 1H, H6)

^{13}C (CDCl₃): 11.91 (5CH₃); 14.46

(SCH₃); 29.58 (CH₃SCH₂CH₂); 34.69 (SCH₂CH₂);
56.42 (CHNH); 65.07-65.13 (C5'); 86.39-
86.52 (C4'); 90.14 (C1'); 111.70 (C5); 125.
.48 (C2'); 134.77 (C3'); 138.91 (C6); 152.
61 (C2); 167.18 (C4); 180.84 (COOH)

質量: C₁₅H₂₂O₈N₃PS: 434 ((M-1), 100); 435 ((M),
15)

HPLC: RT=31.38分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(グリシニ
ル ホスフェート) 参照1163

収率=75%

^{31}P (CDCl₃): 11.72 ppm

^1H (CDCl₃): 1.83 (s, 3H, 5CH₃); 3.29 (d, CH₂, J
=7.9 Hz); 3.85-3.92 (m, 2H, H5'); 5.00 (s, 1
H, H4'); 5.85-5.88 (m, 1H, H2'); 6.38-6.41
(m, 1H, H3'); 6.88-6.90 (bs, 1H, H1'); 7.54
(s, 1H, H6)

^{13}C (CDCl₃): 19.09 (5CH₃); 52.24 (CH₂); 72.7
4-72.81 (C5'); 93.61-93.73 (C4'); 97.57 (C1');
119.08 (C5); 132.80 (C2'); 141.89 (C

3'); 145.74 (C6); 159.87 (C2); 174.34 (C4);
186.03-186.15 (COOH)

質量: C₁₂H₁₆O₈N₃P: 360 ((M-1), 100); 361 ((M), 1
5)

HPLC: RT=32.57分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジノ 5'-(フェニル
メトキシイソロイシニル ホスフェート) 参照1186

収率=82%

^{31}P (CDCl₃): 4.59, 5.16 ppm

^1H (CDCl₃): 0.91-0.99 (m, 6H, CH₃+CH₃); 1.09-1.26 (CHCH₃); 1.28-1.56 (m, 2H, CH₂); 1.92, 1.97 (s, 3H, 5CH₃); 3.60-3.77 (m, 1H, CHNH); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.88-3.99 (m, 1H, NHCH); 4.30-4.52 (m, 2H, H5'); 5.11-5.13 (m, 1H, H4'); 5.95-6.00 (m, 1H, H2'); 6.35-6.45 (m, 1H, H3'); 7.10-7.13 (m, 1H, H1'); 7.16-7.45 (m, 6H, Ar+H6); 8.68 (bs, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃): 11.90-11.92 (CH₂CH₃); 12.76-12.81 (5CH₃); 15.64 (CH

CH₃); 25.06-25.14 (CH₂CHCH₃); 39.39-39.47-39.52-39.60 (CH₂); 52.61 (OCH₃); 59.38-59.54 (NHCH); 66.94-67.58-67.65 (C5'); 84.91-85.04-85.16 (C4'); 89.94-90.21 (C1'); 111.75-111.87 (C5'); 120-151 (m, Ar); 127.82-127.87 (C2'); 133.49-133.69 (C3'); 135.99-136.28 (C6); 151.37 (C2); 164.40 (C4); 173.53-173.59-173.64 (COOCH₃)

質量: C₂₃H₃₀O₈N₃P: 529.91 ((M+Na)⁺, 100)

HPLC: RT=30.52及び31.14分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニルアラニニル ホスフェート) 参照1187

収率=68%

^{31}P (CDCl₃): 7.58 ppm

^1H (CDCl_3) : 1.70 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.64–2.80 (m, 2H, CH₂Ph) ; 3.57–3.64 (m, 1H, CHNH) ; 3.68–3.70 (m, 2H, H5') ; 4.85 (s, 1H, H4') ; 5.73–5.75 (m, 1H, H2') ; 6.26–6.29 (m,

1H, H3') ; 6.74–6.75 (m, 1H, H1') ; 7.02–7.28 (m, 5H, CH₂Ph) ; 7.44 (s, 1H, H6)

^{13}C (CDCl_3) : 11.88 (5CH₃) ; 40.92–40.97 (CH₂ala) ; 58.27 (CH ala) ; 65.22–65.28 (C5') ; 86.36–86.49 (C4') ; 90.22 (C1') ; 111.63 (C5) ; 125.38 (C2') ; 126–129 (m, Ar) ; 134.74 (C3') ; 138.31–138.48 (C6) ; 152.40 (C2) ; 166.81 (C4) ; 180.87–180.96 (COOH)

質量 : C₁₉H₂₂O₈N₃P : 450 ((M–1)[–], 100) ; 451 (M[–], 20)

HPLC : RT = 32.11分

2', 3' –ジデオキシ–2', 3' –ジデヒドロチミジン 5' – (バリニルホスフェート) 参照1190

収率 = 67%

^{31}P (CDCl_3) : 8.35 ppm

^1H (CDCl_3) : 0.72 (t, 6H, (CH₃)₂CH, J = 7.3 Hz) 1.62–1.73 (m, 1H, (CH₃)₂CH) ; 1.77 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.12 (dd, 1H, NHCH, J = 5.6 Hz 及び 9.4 Hz) ; 3.80 (dd, 2H, H5', J = 3.5 Hz 及び 4.4 Hz) ; 4.92 (s, 1H, H4') ; 5.76–5.78 (m,

1H, H2') ; 6.31–6.35 (m, 1H, H3') ; 6.79–6.81 (m, 1H, H1') ; 7.53 (s, 1H, H6)

^{13}C (CDCl_3) : 11.84 (5CH₃) ; 17.95–18.84 ((CH

$_3)_2\text{CH})$; 32.30-32.38 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 62.43 (CHNH)
 H); 65.18-65.24 (C5'); 86.43-86.58 (C4')
 ; 90.25 (C1'); 111.65 (C5); 125.20 (C2'); 1
 34.90 (C3'); 138.73 (C6); 152.52 (C2); 167
 .05 (C4); 181.27-181.31 (COOH)

質量: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}$: 402 ($(\text{M}-1)^-$, 100); 403 ($(\text{M})^-$, 3
 0)

HPLC: RT = 31.90分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(ロイシニ
 ル ホスフェート) 参照1192

収率 = 83%

^{31}P (CDCl₃): 7.98 ppm

^1H (CDCl₃): 0.71 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J = 6.5\text{ Hz}$);
 1.22-1.34 (m, 2H, CH₂); 1.34-1.71 (m, 1H, ($\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1.80 (s, 3H, 5CH₃); 3.30-3.38 (m,
 1H, CHNH); 3.82-3.85 (m, 2H, H5'); 4.95 (s,
 1H, H4'); 5.80-5.82 (m,

1H, H2'); 6.35-6.37 (m, 1H, H3'); 6.81-6.8
 2 (m, 1H, H1'); 7.58 (s, 1H, H6)

^{13}C (CDCl₃): 12.53 (5CH₃); 22.88-22.99 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 25.28 (CH₂); 45.27-45.34 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 56.38 (CHNH); 65.74-65.81 (C5'); 87.12-87.25 (C4'); 90.89 (C1'); 112.30 (C5); 125.99 (C2'); 135.49 (C3'); 139.44 (C6); 153.12 (C2); 167.70 (C4); 183.36-183.42 (COOH)

質量: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}$: 416 ($(\text{M}-1)^-$, 100); 417 ($(\text{M})^-$,
 20)

HPLC: RT = 35.02分

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニル
メトキシアラニル ホスフェート) [ファースト(fast)ジアステレオ異性体]

参照1193

^{31}P (CDCl₃): 4.51 ppm

^1H (CDCl₃): 1.25-1.40 (m, 3H, CHCH₃); 1.86-
1.90 (m, 3H, 5CH₃); 3.74-3.90 (m, 4H, OCH₃+C
H a l a); 4.37-4.47 (m, 2H, H5'); 5.08 (bs, 1
H, H4'); 5.91-5.93 (m, 1H, H2');

6.38-6.41 (m, 1H, H3'); 7.07-7.09 (m, 1H, H
1'); 7.20-7.39 (m, 6H, Ar+H6); 9.04 (bs, 1H
, NH)

^{13}C (CDCl₃): 10.85 (5CH₃); 19.38-19.45 (CHC
H₃); 48.71 (CHCH₃); 51.14 (OCH₃); 64.91-64
.97 (C5'); 83.11-83.22 (C4'); 88.03 (C1')
; 109.77 (C5); 118-149 (m, Ar); 125.84 (C2')
; 131.88 (C3'); 134.44 (C6); 149.34 (C2);
162.35 (C4); 172.53-172.62 (CO a l a)

2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン 5'-(フェニル
プロリニル ホスフェート) 参照1194

収率 = 41%

^{31}P (CDCl₃): 5.27 ppm

^1H (CDCl₃): 1.55 (s, 3H, 5CH₃); 1.56-2.15 (m
, 4H, CHCH₂CH₂); 3.10-3.30 (m, 2H, NCH₂); 3.
90-4.00 (m, 1H, NCH); 4.20-4.50 (m, 2H, H5')
; 5.11 (s, 1H, H4'); 5.89-5.91 (m, 1H, H2')
; 6.41-6.44 (m, 1H, H3'); 6.76-6.78 (m, 1H,
H1'); 6.99-7.40 (m, 6H, Ar+H6)

^{13}C (CDCl₃) : 11.84 (5CH₃) ; 25.44-25.56 (CH₂CH₂N) ; 31.94-32.06 (CH₂CHN) ; 47.40-47.46 (NCH₂) ; 63.31 (CHN) ; 67.14-67.21 (C5') ; 85.56-85.68 (C4') ; 90.69 (C1') ; 111.00 (C5) ; 120-150 (m, Ar) ; 125.07 (C2') ; 134.13 (C3') ; 138.26 (C6) ; 152.67 (C2) ; 166.64 (C4) ; 181.32 (COOH)

質量 : C₂₁H₂₄O₈N₃P : 476 ((M-1)⁻, 100 ; 477 ((M)⁻, 25)

HPLC : RT = 34.16分

1001 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロアデノシン-5'-
(フェニル メトキシアラニル ホスホールアミデート :

収率 = 67%

^1H (dmso-d₆) : 8.14 (1H, s, H8), 8.06 (1H, d, H2), 7.07-7.40 (7H, m, Phe-H & NH₂), 6.93 (1H, s, H1'), 6.47 (1H, 2d, H3'), 6.21 (1H, d, H3'), 5.96 (1H, m, NH), 5.11 (1H, m, H4'), 4.10 (2H, m, H5'), 3.5-4.83 (1H, 2m, CH a l a), 3.52 (3H, d, MeO), 1.08 (3H, 2d, CH₃ a l a)

^{31}P (dmso-d₆) : 4.92, 4.78.

^{13}C (dmso-d₆) : 172.909-172.815 (CO a l a), 154.663 (C-2), 152.238 (C-6), 149.524-149.442 (Ar-i p s o), 148.782 (C-4), 138.006-137.907 (C-8), 132.286-132.205 (C-2'), 128.621 (Ar-メタ), 125.384-125.210 (Ar パラ), 123.928 (C-3'), 119.067-119.00 (Ar オルト), 118.508 (C-5), 87.311-87.060 (C-1'), 84.485-84.368 (C-4'), 66.093-65.324 (C-5

'), 51.477-51.429 (OMe), 49.109-48.989 (C-H ala), 19.903-19.585 (CH₃ ala).

質量・計算値 MH⁺: 475.149. 実測値: 475.151

1093 2', 3'-ジデオキシ アデノシン 5'-(フェニル メトキシアラニル) ホスホールアミデート

収率 = 42%

¹H (CDCl₃): 8.32 (1H, s, H-8), 8.12 & 8.11 (1H, 2s, H-2), 7.22 (5H, m, Ar), 6.40 (2H, 2bs, NH₂), 6.30 (1H, t, H-1', J=5.4 Hz), 4.42 (4

m, N-H, 2H5' & H4'), 4.00 (1H, 2d, Ala C-H), 3.65 (3H, 2s, OMe), 2.52 (2H, m, H3'), 2.13 (2H, m, H2'), 1.31 (3H, 2d, CH₃ ala, J=7.3 Hz).

³¹P (CDCl₃): 4.26, 4.19.

¹³C nmr (CDCl₃): 174.534, 174.468, 174.441, 174.372 (O-C=O), 156.148 (C-2), 153.331 (C-6), 151.092 & 151.006 (2 Ar ipso), 149.674 & 149.599 (C-4), 139.211 & 139.103 (C-8), 130.040 (Ar メタ), 125.325 (Ar パラ), 120.570 (C-5), 120.508 & 120.327 (Ar オルト), 85.994 & 85.746 (C-1'), 80.105, 79.985 & 79.874 (C-4'), 68.136, 68.067, 67.704 & 67.636 (C-5'), 52.868 (OMe), 50.628 & 50.531 (Ala C-H), 32.712 (C-2'), 26.339 & 26.106 (C-3'), 21.337, 21.264 & 21.190 (CH₃ ala).

質量: 計算値 MH⁺: 477.165. 実測値: 477.164.

1094 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロアデノシン 5'-
- (フェニル ベンジルアラニニル) ホスホールアミデート:

収率 = 65%

^1H (CDCl₃): 8.32 (1H, bs, H-8), 7.99 (1H, bs, H-2), 7.21 (11H, m, Ar-H & H1'), 6.34 (1H, m, H3'), 6.07 (1H, m, H2'), 5.81 (2H, 2bs, NH₂), 5.08 (3H, 2bs, Bz-CH₂ & H4'), 4.05 (4H, m, NH, CH, H5'), 1.24 (3H, 2d, メチル ala, J = 6.9 Hz).

^{31}P (CDCl₃): 4.21, 3.98

^{13}C (CDCl₃): 173.700 & 173.601 (O-C=O), 156.005 (C-2), 153.728 (C-6), 150.952 & 150.870 (Ar), 150.322 & 150.280 (C-4), 139.484 & 139.368 (C-8), 135.672 (Ar), 133.733 & 133.654 (C-2'), 130.066 (Ar), 129.041, 128.895, 128.635 & 128.601 (Ar), 126.751 & 126.598 (C-3'), 125.375 (Ar), 120.529, 120.463, 120.399, 120.119 & 120.051 (C-5 & Ar), 88.702 & 88.476 (C-1'), 85.907, 85.476, 85.791 & 85.736

(C-4'), 67.632, 67.475 & 67.403 (C-5' 及び Bz-CH₂), 66.805 & 66.745 (C-5'), 50.677 & 50.542 (Ala C-H), 21.399, 21.335, 21.083 & 21.019 (メチル Ala)

質量: 計算値 MH⁺: 551.181. 実測値: 551.179.

1168 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロアデノシン 5'-
-アラニニル ホスホールアミデート

収率 = 69%

^1H nmr (D_2O) : 8.09 (1H, s, H8), 7.88 (1H, s, H2), 6.81 (1H, s, H1'), 6.33 (1H, d, H3'), 6.02 (1H, d, H3'), 5.01 (1H, m, H4'), 4.73 (2H, m, H5'), 3.5-4.83 (1H, 2m, CH a l a), 0.89 (3H, 2d, CH_3 a l a) .

^{31}P (D_2O) : 8.34 .

^{13}C (D_2O) : 183.055 (CO a l a), 155.549 (C-2), 152.745 (C-6), 148.643 (C-3), 140.928 (C-8), 134.730 (C-2'), 124.709 (C-3'), 118.527 (C-5), 88.299 (C-1'), 87.199 & 87.073 (C-4'), 65.215-65.149 (C-5'), 52.564 (A l a l C-H), 2

1.435-21.381 (A l a CH_3) .

1196 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'-
(フェニル ジメトキシ グルタミニル ホスホールアミデート

収率 = 33%

^{31}P (CDCl_2) : 4.14, 4.76

^1H (CDCl_3) : 1.81, 1.85 (5CH_3) ; 1.91-2.18 (m, 2H, CH_2 G l n) ; 2.24-2.36 (m, 2H, CH_2 G l n) ; 3.64 (s, 3H, NMe) ; 3.69 (s, 3H, OMe) ; 3.92-4.21 (m, 2H, H5') ; 4.23-4.42 (m, 2H, CH G l n, NH G l n) ; 5.00 (m, 1H, H4') ; 5.91 (m, 1H, H2') ; 6.31 (m, 1H, H3') ; 7.01 (m, 1H, H1') , 7.03-7.34 (m, 6H, Ph, H6) ; 9.49 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl_3) : 12.32-12.36 (5CH_3) ; 29.01-29.42 (CH_2 G l n) ; 29.46 (NMe) ; 51.81 (CH G l n) ; 52.65 (OMe) ; 53.65-53.92 (CH_2 G l n) ; 66.63-67.33 (C5') ; 84.48-84.71 (C4') ; 89.57

- 89.83 (C1') ; 111.29 - 111.44 (C5) ; 119.98
- 120.22 (Ph) ; 125.21 - 125.26 (Ph) ; 127.39

- 127.50 (C2') ; 129.74 - 129.78 (Ph) ; 133.0
0 - 133.25 (C3') ; 135.60 - 135.90 (C6) ; 150.
98 (C2) ; 164.00 - 164.09 (C4) ; 172.96 - 173.
23 (CO, CON)

質量 (ES) : $C_{23}H_{29}N_4O_9P$: 536 (M^+ , 100) ; 537 (MH^+ , 3
2)

1214 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5
'-(フェニル ジメトキシ アスパラギニル) ホスホールアミデート

収率 = 75%

^{31}P (CDCl₃) : 1.15, 2.20

1H (CDCl₃) : 1.81, 1.86 (s, 3H, 5CH₃) ; 2.49 - 2.
.92 (m, 2H, CH₂ Asn) ; 3.64 (s, 3H, NMe) ; 3.7
2 (s, 3H, OMe) ; 4.04 - 4.26 (m, 2H, H5') ; 4.28
- 4.43 (m, 2H, CH Asn, NH Asn) ; 5.05 (m, 1H,
H4') ; 5.89 (m, 1H, H2') ; 6.31 (m, 1H, H3') ; 7
.01 (m, 1H, H1') , 7.14 - 7.33 (m, 6H, Ph, H6) ;
8.46 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 12.28 (5CH₃) ; 51.01 (CH Asn) ; 5
2.09 (OMe) ; 52.94 (CH₂ Asn) ; 84.75 (C4') ;
89.60 (C1')

) ; 111.30 (C5) ; 125 - 130 (Ph) ; 127.32 - 127.
48 (C2') ; 133.10 - 133.41 (C3') ; 135.94 (C6
)

質量 (ES) : $C_{22}H_{27}N_4O_9P$: 522 (M^+ , 100) ; 523 (MH^+ , 3
1)

1215 - 2', 3'-ジデオキシ-2', 3'-ジデヒドロチミジン-5'
'-(フェニル メトキシトリプトファン) ホスホールアミデート

収率 = 100%

^{31}P (CDCl₃) : 4.15, 4.57

^1H (CDCl₃) : 1.74 (s, 3H, 5CH₃) ; 3.16 (m, 2H, CH₂ Trp) ; 3.60 (s, 3H, OMe) ; 3.75-4.05 (m, 2H, H5') ; 4.10-4.33 (m, 2H, CH Trp, NH Trp) ; 4.84 (m, 1H, H4') ; 5.79 (m, 1H, H2') ; 6.15 (m, 1H, H3') ; 6.86 (m, 1H, H1') ; 6.91 (m, 1H, H6) ; 7.00-7.49 (m, 10H, Ar) ; 8.45 (s, 1H, NH Trp) ; 9.14 (s, 1H, NH)

^{13}C (CDCl₃) : 14.75 (5CH₃) ; 32.46 (CH₂ Trp) ; 54.91 (CH Trp) ; 57.53-57.61 (OMe) ; 69 (C5') ; 87.06 (C4') ; 92.03-92.25 (C1') ; 111.63 (C5) ; 127.60 (C2') ; 135.45-1

35.83 (C3') ; 138.11-138.62 (C6) ; 152.78-153.41 (C2) ; 166.28-166.40 (C4) ; 175.85 (CO)

質量 (ES) : C₂₈H₂₈N₄O₉P : 579 (M⁺, 100) ; 580 (M⁺, 43)

462 3'-デオキシ-3'-B-アジドチミジン 5'-(フェニル メト
キシルアラニル)

ホスホールアミデート

^1H (CDCl₃) : 1.39 (d, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃ ala), 1.94 (s, 3H 5-Me), 2.15 (d, 1H, J = 15.5 Hz, H2'), 2.68-2.79 (m, 1H, H2'), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.90-4.50 (m, 6H, H3' + H4' + H5' + NH + CH ala), 6.18 (dd, 1H, J = 7.5 及び 3.1 Hz, H1'), 7.

$1-7.4$ (m, 6H, Ph+H6), 8.82 (bs, 1H, NH).

^{13}C (CDCl₃): 12.67 (5-Me), 20.96 , 21.29 (a1a-Me), 38.50 (C2'), 50.16 , 50.28 (CH a1a), 52.57 (OMe a1a), 60.74 (C3'), 64.43 (C5'), 80.17 (C4'), 83.93 (C1'), 111.21 (C5), 120.11 (Ar2), 125.18 (Ar4), 129.73 (Ar3), 135.18 (C6), 159.96 (Ar1), 150.30 (C4), 163.4

9 (C2), 173.84 (CO a1a).

^{31}P (CDCl₃): 1.55

IR (CDCl₃): 3216 , 2113 , 1685 cm⁻¹.

質量: 509.1543 (MH⁺, 40%, 計算値 509.1549), 340 (12), 250 (17), 200 (18).

HPLC: RT = 28.48 分

536 3'-デオキシ-3'β-アジドチミジン5'-(m-トリフルオロメチルフェニルメトキシアラニニル)ホスホールアミデート

^1H (CDCl₃): 1.39 , 1.40 (d, 3H, J = 7.2 Hz, Me-a1a), 1.92 , 1.93 (s, 3H, 5-CH₃), 2.15 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H2'), $2.71-2.80$ (m, 1H, H2'), 3.70 , 3.71 (s, 3H, OMe), $3.90-4.50$ (m, 6H, H3'+H4'+H5'+NH+CH a1a), 6.19 (dd, 1H, J = 7.7 及び 3.3 Hz, H1'), $7.41-7.46$ (m, 5H, Ph+H6), 9.52 (bs, 1H, NH).

^{13}C (CDCl₃): 12.58 (5-Me), 20.75 , 20.83 (CH₃ a1a), 38.33 , 38.44 (C2'), 50.15 , 50.29 (CH a1a), 52.55 (OMe a1a), 60.77 (C3'), 64.72 (C5'), 80.05 , 80.35 (d, J = 6.8 Hz

z, C 4'), 83.94 (C 1'), 111.25 (C 5), 117.43 (Ar 2), 121.81, 121.86 (Ar 4), 123.37 (q, J = 27.3 Hz, CF₃), 123.74 (Ar 6), 130.35 (Ar 5), 132.11 (q, J = 3.3 Hz, Ar 3), 135.11 (C 6), 150.49 (C 4), 150.62 (Ar 1), 163.78 (C 2), 173.68, 173.87 (d, J = 7.8 Hz, CO a l a) .

³¹P : 2.69

質量 : 577 (MH⁺, 40%) 340 (13), 268 (14), 250 (12) .

HPLC : RT = 30.66分

550 3' -デオキシ-3' -β-アジドチミジン 5' - (3, 5-ジクロ
ロフェニル メトキシアラニニル) ホスホールアミデート

¹H (CDCl₃) : 1.42 (d, 3H, J = 6.8 Hz, Me - a l a), 1.94, 1.95 (d, 3H, J = 1.2 Hz, 5-CH₃), 2.17, 2.18 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H 2'), 2.76 - 2.85 (m, 1H, H 2'), 3.74, 3.75 (s, 3H, OMe), 3.90 - 4.50 (m, 6H, H 3' + H 4' + H 5' + NH + CH a l a), 6.20 (dd, 1H, J = 7.7 及び 3.3 Hz, H 1'), 7.19 (m, 2H, Ar 2), 7.27 (s, 1H, Ar 4), 7.41, 7.42 (s, 1H,

H 6), 9.04 (bs, 1H, NH) .

¹³C : 12.65 (5-Me), 20.85, 20.91 (CH₃ a l a), 38.38, 38.48 (C 2'), 50.18, 50.29 (CH a l a), 52.68 (OMe a l a), 60.77 (C 3'), 64.86, 64.93 (C 5'), 79.80, 80.20 (d, J = 8 Hz, C 4'), 83.97 (C 1'), 111.35 (C 5), 117.28, 119.38 (d, J = 6 Hz, Ar 2), 125.58 (Ar 4), 135.10 (C 6), 135.46, 135.50 (Ar 3), 145.35 (Ar 1), 150.36 (C 4), 163.61 (C 2), 173.64, 173.79 (CO a l a) .

^{31}P : 2.83

質量 : 577, 579, 581 (MH^+ 5:3:1:) 307, 309, 311 (12:8:2), 289 (10)

In vitroテスト

従来記載される通り (Balzarini et al. AIDS(1991), 5, 21-28) 細胞を HIV-1 に感染させた。簡単に説明すると、ミリリットル当り 5×10^5 個の細胞を、細胞懸濁液ミリリットル当り 100 CCI₅₀ (50% 細胞培地感染用量) の HIV-1 又は HIV-2 に感染させた。続いて 100 μL の感染された細胞の懸濁液を、マイクロタイタープレートウェルに移し、100 μL の適切な希釈度の試験化合物と混合した。4 日後、HIV 感染細胞培地中の巨細胞の形成が顕微鏡的に記録され (CEM)、5 日後、HIV 感染細胞培地のトリパンブルー染色で生存細胞の数を決定した (MT4)。50% 有効濃度 (EC₅₀) 及び 50% 細胞毒性濃度 (CC₅₀) を、巨細胞の数が 50% 減少するのに必要な化合物の濃度、又はウイルス感染した又は偽感染 (mock-infected) した細胞培地中の生細胞数により、それぞれ決定した。

化合物の抗 HIV-1 活性及び毒性は、2 つの細胞系において評価された。

C8166 細胞 細胞を 10% ウシ血清を伴う RPMI 1640 中で育成した。マイクロタイターウェルプレート当り 4×10^4 個の細胞を、5 倍の希釈度の化合物と混合し、続いて 10 CCI₅₀ 単位の HIV-1 の III-B 株を添加し、5-7 日インキュベートした (Betbeder et al. Antiviral Chem. Chemother. 1, 241-247, 1990)。融合細胞の形成を感染 2 日後に試験した。培養液を 5-7 日に回収し、ELIS

A で gp120 抗原産生を測定した (Mahmood and Hay, J. Immunol. Meth., 151, 9-13, 1992)。EC₅₀ は、gp120 産生を 50% 減少させるのに必要なその薬物の濃度 (μM) である。感染又は非感染細胞の細胞生存能は、MTT-Formazen の方法に従って評価した (Pauwels et al. J. Virol. Meth. 20, 309-321, 1988)。

JM 細胞 AZT 及び多くのその誘導体の抗ウイルス効果に対して比較的耐性で

あるJM細胞を、HIV-1株に感染させ、化合物の抗ウイルス及び毒性の効果をC8166細胞と同様に評価した。HIVの株のGB8又はIIBの両方を使用し、認められた終点において、検出されうる差異は無かった。

それぞれの評価は少なくとも2回の異なる機会に複数回行われ、示されたデータはそれぞれの別の評価の平均値である。

本発明の化合物は、図2に説明される通り、TK⁺及びTK⁻細胞の両方において、HIV1及びHIV2の両方に対し活性であることが示された。

図 2

化合物	C8166/JM中のHIV1		CEM TK ⁺ /CEM TK ⁻ 中のHIV2	
	EC ₅₀ μ M	EC ₅₀	EC ₅₀ μ M	EC ₅₀
	C8166	JM	CEM TK ⁺	CEM TK ⁻
730	0.0008	0.0008	0.016	0.06
d4T (比較)	0.08	0.8	1.2	>100

期待された通り、d4T（比較）はキナーゼ欠乏細胞（特にCEM TK⁻）において活性を失い、一方本発明の化合物730はTK⁺及びTK⁻の両方においてHIV1及びHIV2の両方に対し良好な活性を保持した。本発明の化合物730はTK⁻細胞においてd4Tより>1000倍有力である。驚くべきことに、この化合物はCEM TK⁺における評価において、d4Tより100倍有力であった。

本発明の化合物の有力な活性は、表3に示すデータによりさらに支持される。表3においては、一連の本発明の化合物の、活性、毒性及び選択性指標が説明される。

ホスフェート誘導体の、増強された抗ウイルス効力及び減少した細胞毒性は、選択性指標（CC₅₀/EC₅₀として規定される）の非常に大きな改善をもたらし、これはd4T（比較）と比べての著名な*in vivo*効率の改善を証左する。

本発明の化合物がd4T又はAZTと異なる経路を介し作用する証拠が、表4のデータにより提供される。

見られる通り、d4T（比較）の効力はヌクレオシド耐性株においてより多く

減少しているのに対し本発明の化合物の効力は、広く維持されている。従って、本発明の化合物は従来のヌクレオシド5'トリホスフェート経路を介して主に作用するのではないことは明らかである。

C E M 及び M T 4 細胞 (4 0 0 , 0 0 0 細胞 / m l において) 及び P B L 細胞 (2 , 0 0 0 , 0 0 0 細胞 / m l において) を異なる濃度の $[^3\text{H}]$ 3 2 4 にさらし、37℃で24

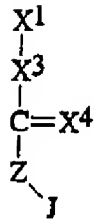
時間インキュベートした。続いて細胞を冷 P B S で 2 回洗浄し細胞ペレットに 4 0 0 μ l の冷メタノール 6 6 % を添加した。氷上で 1 0 分間放置した後、細胞抽出物を遠心し上清を H P L C で分析した。表 5 に示す通り、細胞内 D 4 T - M P (モノホスフェート) レベルは、テストされた 3 つの細胞系全てにおいて、3 2 4 の初濃度に比例して増加した。しかしながら、D 4 T - T P (トリホスフェート) レベルの増加は、2 5 μ M より高い (C E M 及び M T 4 細胞において) 又は 1 . 0 μ M より高い (P B L において) 3 2 4 の初濃度において少なくなった。驚くべきことに、ある代謝物 (X とする) が、3 つ全ての細胞種において実質的に且つ際だって蓄積した。この蓄積は、3 2 4 初期濃度に比例し、またしても、C E M 及び M T 4 細胞より、P B L においてより少なかった。

3 2 4 の 1 m M を、高濃度のブタ肝臓エステラーゼと、5 m M M g C l ₂ を含むトリス - H C l 緩衝液中 3 7 ° C でインキュベートした場合、時間依存的な代謝物の形成が観察された。この代謝物は、もとの (intact) 細胞を $[^3\text{H}]$ 3 2 4 とインキュベートした後の細胞抽出物中に見いだされた前記際だった代謝物 (X) と共溶出された。代謝物 X は式 (1 0) の化合物と対応し、ここで Y は酸素であり、X¹ は N H であり、X² は酸素であり、B はチミンであり、R¹ は M e であり、R² は水素である。

拡大された範囲の化合物のデータが表 6 (d 4 T 類似物) 及び表 7 (ジデオキシ及び 3' - β - 置換ヌクレオシド類似物) に示される。この中で： -

C p d 及び I n i t : 化合物の参照番号を示す ;

Y : 基 : -



を示す；

Z：デオキシリボース糖上の3'－置換体を示し、ここで置換体は、「β」方向（R¹⁰）を示す「u p」と示されていない限り、「α」方向（R⁹）である；

B：β方向中のC 1'に存在するヘテロ環核酸塩基を示し；慣用の一文字塩基コードが使用され；ピリミジン置換体はC 5上である。

データ欄は、順番に：

H I V 1 M T 4：M T 4細胞中のH I V－1の阻害のE C₅₀のμ M。

H I V 2 M T 4：M T 4細胞中のH I V－2の阻害のE C₅₀のμ M。

C C 5 0 M T 4：M T－4細胞に対する毒性のC C₅₀のμ M。

H I V 1 C E M：C E M細胞中のH I V－1の阻害のE C₅₀のμ M。

H I V 2 C E M：C E M細胞中のH I V－2の阻害のE C₅₀のμ M。

H I V 2 C E M－T K⁺：C E M／T K⁺細胞中のH I V－2の阻害のE C₅₀のμ M。

C C 5 0 C E M：C E M細胞に対する毒性のC C₅₀のμ M。

E C 5 0 M S V：M S Vの阻害のE C₅₀のμ M。

M C C M S V：M S V評価における最小細胞毒性濃度。

表6のデータが表2から5に示されるものと異なる場合は、前者のデータは2以上の繰り返し実験の平均結果に関し、一方後者は個々の実験結果に関する。

表 3

番号	A r	R ¹	J	活 性 EC ₅₀	毒 性 CC ₅₀	選 択 性 CC ₅₀ /EC ₅₀ ×10 ³
323	4-EtPh	Me	Me	0.0032	50	15.6
324	Ph	Me	Me	0.0032	150	46.9
327	4-FPh	Me	Me	0.0032	200	62.5
526	3-CF ₃ Ph	Me	Me	0.0008	200	250
546	3,5-Cl ₂ Ph	Me	Me	0.001	100	100
730	Ph	Me	Bzl	0.0008	400	500
776	2,4-Br ₂ Ph	Me	Me	0.0008	100	125
779	F ₅ Ph	Me	Me	0.064	80	1.25
862	Ph	Me	Hex	0.0012	500	417
863	Ph	Me	Me	0.016	500	31.2
864	Ph	CH ₂ iPr	Me	0.016	>1000	>62.5
865	Ph	iPr	Me	0.8	>1000	> 1.25
866	Ph	H	Me	0.8	>1000	> 1.25
867	Ph	[CH ₂] ₂ SMe	Me	0.0016	>1000	>62.5
868	2,4Br ₂ Ph	Me	Bzl	0.0032	500	156
877	Ph	Bzl	Bzl	0.0003	80	267
878	Ph	Bzl	tBu	0.16	150	0.9
892	Ph	Me	Cyclohex	0.0016	500	312
893	Ph	Me	tBu	0.2	>1000	>5.0
[データはC8186細胞中のHIV1についてのμM]						
比較としてのd4Tについての同様のデータ						
d4T	-	-	-	0.08	50	0.6

表 4

化合物	EC ₅₀	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀	SI	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	HIV RT	8166	8166	8166	CEM	CEM TK	HeLa	HeLa	
		HIV1	HIV1	HIV1	HIV1	HIV2	HIV1	HIV1	HIV1
d4T	不活性	0.08	0.08	625	0.5	>100	0.86	d4T-感受性	d4T-耐性
324	50	0.0032	0.0032	62,500	0.18	0.08	n/d	n/d	n/d
526	n/d	0.0008	0.0008	>250,000	0.08	0.06	0.04	0.04	0.05
546	n/d	0.001	0.001	>200,000	0.06	0.06	0.03	0.03	0.04
AZT	不活性	0.008	0.008	>100,000	0.003	>100	n/d	n/d	n/d

表5

ヒトCEM、MT4及びPBL細胞中24時間インキュベーション後の

[³H] 324の代謝

nmole/10 ⁹ 細胞											
代謝物	CEM						MT-4			PBL	
	代謝物 [³ H] 324 の初濃度 (μM)										
	0.2	1.0	5.0	25	100	500	0.2	25	0.2	1.0	25
324 + D4T	7.6	47.8	228	897	4,333	16,691	7.9	1,255	2.0	12.2	245
D4T-MP	3.9	10.8	54	490	2,259	11,359	29	394	2.4	14.2	355
D4T-DP	1.5	5.1	21.6	75	214	430	2.0	116	0.45	1.8	15.3
D4T-TP	10.3	37.6	177	553	691	938	22.6	535	6.6	27	149
	133	628	3,164	16,193	66,359	204,442	117	14,582	17.6	97.3	1,995

Cpd	Int	AtO	Y	Z	B	HIV1 M	HIV2 M	CC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	2-CEM TK	CC50 CEM	EC50 MSV	NC50 MSV
268	AS			=	T				>42	1.2	>100			
321	AS/D	HexO	HexO	=	T				>42	>42	>42	36		
322	AS	TCEO	MeValNH	=	T				29	71	59			
323	AS	EtPhO	MeAlaNH	=	T				0.07	0.16	0.06	60		
324	AS/D	PhO	MeAlaNH	=	T				0.075	0.075	0.075	100		
325	AS	TCEO	MePheNH	=	T				1	2	0.7			
326	AS	PrO	MeAlaNH	=	T				>230	>230	135	>250		
345	AS	TCEO	MeMeNH	=	T				8	11	10			
400	AS	TCEO	PrNH	=	T				>40	>40	>40			
401	AS	TCEO	PrNH	=	T				>210	>210	>210			
402	AS	TCEO	BuNH	=	T				110	>204	>210	161		
403	AS	TCEO	EtNH	=	T				>216	>216	>218			
404	AS	TCEO	PrO	=	T				>209	>209	>209			
406	AS	TCEO	MeOCH ₂ CH ₂ N	=	T				>203	>203	>203			
407	AS	TCEO	HO	=	T				0.5	0.5	86			
446	AS			=	U				>95	>95	>95			
479	ST	PrO	IPrOS-PNH	=	T				>258	>258	>258			
480	ST	BuO	BuOS-PNH	=	T				>48	>48	>48			
481	ST	BuO	BuOS-PNMe	=	T				>9	>9	>9			
504	AS	TCEO	BuNH	=	T				73	116	>226			
526	AS	mCF ₃ PhO	MeAlaNH	=	T				0.15	0.15	0.12	30		
546	AS	3,5-Ci ₂ PhO	MeAlaNH	=	T				0.12	0.15	0.12	26.9		
547	AS	mTEMPhO	MeAlaNH	=	U				>3520	>7	>35			
551	AS	EtO	EtO	=	U				>58	>58	>58			
558	AS	PhO	MeAlaNH	=	U				>44	>44	>44			
561	AS	PrPhO	MeAlaNH	=	U				85	4	>72			
562	AS	TCEO	TCEO	=	U				>36	>36	>36			
563	AS	EtO	PNH	=	T				>268	>268	>268			
564	AS	EtO	MeAlaNH	=	T				>48	>48	>48	>250		
730	DC	PhO	Bz/ValNH	=	T				0.016	0.016	0.06	25		
740	DC	MeO	MeAlaNH	=	T				20	50	>250	>250		
775	DC	HO	HO	=	T				0.8	0.95	33	174		
776	DC	2,4-Bz ₂ PhO	MeAlaNH	=	T				0.04	0.055	0.025	16		
779	DC	F ₅ PhO	MeAlaNH	=	T				2.5	3.7	8.5	115		
786	DC	HexO	H	=	T				0.8	0.5	30	150		
787	DC	MeODipalO	H	=	T				0.65	0.95	45	144		
788	DC	EtO	H	=	T				0.65	0.6	30	115		

表6

Cpd	Init	Aro	Y	Z	B	HIV1 M	HIV2 M	CC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	2-CEM, IK	CC50 CEM	EC50 MSV	MCCRSV
789	DC	DecO	H	=	I				0.65	0.65	40	64		
790	DC	BuO	H	=	I				0.65	0.9	30	177		
791	DC	OctO	H	=	I				0.4	0.6	23	90		
792	DC	PmtO	H	=	I				0.55	0.9	40	137		
793	DC	Pro	H	=	I				0.65	0.65	33	170		
816	DC	C16O	H	=	I				0.85	0.65	15	25		
817	DC	MeO	H	=	I				0.7	0.55	20	146		
826	DC	PhO	C12NH	=	I				>10	>10		14		
829	DC	PhO	C8NH	=	I				>10	>10		23		
830	DC	PhO	BuNH	=	I				140	100	125	>250		
849	DC	PhO	BzAlaNH	=	U				23	15	10	115		
853	DC	PhO	OH	=	I				0.65	0.7	23	153		
858	DC	PhO	PNH	=	I				>250	>250	>250	>250		
859	DC	PhO	HANH	=	I				>50	>50	>50	145		
860	DC	PhO	PmNH	=	I				>250	>250	>250	>250		
861	DC	PhO	CNEO	=	I				1.2	0.95	17.5	>250		
862	DC	PhO	HxAlaNH	=	I				0.06	0.055	0.033	48		
863	DC	PhO	MePheNH	=	I				0.8	1.35	0.33	216		
864	DC	PhO	MeLeuNH	=	I				1.1	2.23	0.4	>250		
865	DC	PhO	MeValNH	=	I				12.5	12.5	4	>250		
866	DC	PhO	MeGlyNH	=	I				6	6	7	>250		
867	DC	PhO	MeMetNH	=	I				0.6	0.8	0.34	>250		
868	DC	Br2PhO	BzAlaNH	=	I				0.2	0.2	0.2	50		
870	DC	Br2PhO	BzAlaNH	=	U				>50	>50	12.5	180		
877	DC	PhO	BrPheNH	=	I				0.6	0.6	0.24	44		
878	DC	PhO	tBuPheNH	=	I				2	2	0.65	80		
879	DC	PhO	MeProNH	=	I				>10	>10	>10	42.5		
880	DC	PhO	PhO	=	I				25	25	75	>250		
881	DC	HO	NH2AlaNH	=	I									
882	GO/D	PhO	CH2AlaNH	=	I				0.065	0.075	0.09	51.4		
893	GO/D	PhO	tBuAlaNH	=	I				0.85	1.1	0.74	>250		
932	ASS	PhO	Me-D-AlaNH	=	I				3	2	2.5	>250	>100	>100
933	DC	PhO	BzProNH	=	I				35	12.5	>50	92	>100	>100
949	DC	PhO	EtMetNH	=	I				0.8	0.3	0.15	166	52	>100
950	DC	PhO	Et-B-AlaNH	=	I				250	>250	>250	>250	>100	>100

表6 (続き)

Cpd	Init	ArO	Y	Z	B	HW1 M	HW2 M	MCCSD M	HW1 CEM	HW2 CEM	2 CEM TK	CC50 CEM	CC50 MSV	MCCMSV
951	DC	PhO	EtAlaNH	=	T				0.1	0.07	0.07	55	25	>100
978	DC	PhO	MeLactO	=	T				40	50	>250	>250	>100	>100
979	DC	PhO	EtLactO	=	T				28	23	160	>250	>100	>100
980	DC	PhO	MeGlycO	=	T				27.5	50	>250	>250	>100	>100
981	DC	PhO	EtGlycO	=	T				12.5	12.5	150	>250	>100	>100
982	DC	PhO	MeMandO	=	T				1.7	0.65	15	94	14	>100
983	DC	M MeCpbedlin	heterocycle	=	T				≥ 250	122	>250	>250	>100	>100
1078	SV	PhO	Me2AspNH	=	T				0.65	0.65	0.33	209	31.4	>100
1079	SV	HO	AspNH	=	T				1.8	2.5	70	>250	9.3	>100
1080	SV	HO	MeAspNH(SC)	=	T				3.5	5	110	>250	30.3	>100
1001	ASS	PhO	Me2GLuNH	=	T				8	5.33	1.5	>250	88.8	>100
1083	ASS	HO	GlutNH	=	T				8.5	5.5	>250	>250	54.6	>100
1095	ASS	HO	D-AlaNH	=	T				1.3	1.5	10	>250	0.42	>100
1129	SV	HO	MeAlaNH	=	T				2	4.5	50	>250	47.4	>100
1131	SV	OH	OH	=	T				0.4	0.5	50	>250	6.7	>100
1133	LB	PhO	EtOGlyNMe	=	T				75	87.5	>250	>250	>100	>100
1135	SV	MeO	BzAlaNH	=	T				10	15	17.5	>250	>100	>100
1137	SV	OH	BzAlaNH	=	T				0.95	1.6	8	>250	15.7	>100
1139	MW	PhO	OCROH	=	T				15	15	>50	66.6	>20	>20
1156	LB	HO	MeINH	=	T				1.27	0.7	50	>250	15.2	>100
1163	LB	HO	GlyNH	=	T				2	5	130	>250		
1186	LB	PhO	MeLeNH	=	T				5					
1187	LB	HO	PhetNH	=	T				3.5					
1169	YW	PhO	CH ₃ CH ₂ AlaNH	=	T				0.04					
1190	LB	OH	ValNH	=	T				0.7					
1192	LB	OH	LeuNH	=	T				1.4					
1193	LB	PhO	MeArgH	=	T									
1194	LB	PhO	PicNH	=	T				6					
1196	KT	PhO	Me GlutamineNH	=	T				1.2					
1197	HW1	PhO	Me-β-AlaNH	=	T				>250					
1198	HW1	PhO	Me-γ-CABANH	=	T				>250					
1199	HW1	PhO	Me-CaproylNH	=	T				>250					
1200	HW1	PhO	MeOCOCMe2Ala	=	T				0.12					
1214	KT	PhO	MeAsparagineN	=	T				0.6					
1215	KT	PhO	MeIrypNH	=	T				4					
1216	HW1	OH	β-AlaNH	=	T				0.7					

表6 (続き)

Cpd	Init	ArO	Y	Z	B	HIV1	MHIV2	MCC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	2 CEM TK	CC50 CEM	EC50 MSV	MCCMSV
1217	HWT	OH	CaproyNH	=	T				1.4					
1218	PS	PhO	PntAlaNH	=	T				<0.08					
1219	PS	PhO	neoPntAlaNH	=	T				<0.08					
1220	PS	PhO	PhenethylAla	=	T				0.7					
1224	HWT	OH	Me-GARANH	=	T				1					
1226	PS	PhO	1-NaphthMethAla	=	T				<0.08					
1227	PS	PhO	2-NaphthMethAla	=	T				<0.08					

表6 (続前)

Cpd	Init	Aro	Y	Z	B	HIV1 M	HIV2 M	MCC50 M	HIV1 CEM	HIV2 CEM	2.CEM.TK	CC50 CEM	EC50 MSV	MCCNSV
462	PB	PhO	MeAlaNH	N3-up	T	3.3	11	121	27.5	40	30			
499	PB	-	-	N3-up	T	0.9	2.3	>250	3	4	>250			
536	PB	mCF3PhO	MeAlaNH	N3-up	T	0.45	0.9	104	1	2	3			
550	PB	3,5Cl2PhO	MeAlaNH	N3-up	T	0.5	1	98	1.4	3	12			
569	PB	-	-	N3-up	U				>400	>400	>400			
571	PB	PhO	MeAlaNH	N3-up	U				>202	>202	117			
657	ASS	PhO	HexNH	N3-up	T				>40	>40	>18			
659	ASS	PhO	BuNH	N3-up	T				>42	>42	>42			
661	ASS	PhO	C12NH	N3-up	T				>7	>7	>7			
687	DC	-	-	N3-up	BzT				2.5	2.8	>100	>100		
731	DC	PhO	BzAlaNH	N3-up	T				0.28	0.7	1.1	88		
739	DC	MeO	MeAlaNH	N3-up	T				10	18	>250	>250		
774	ASS	PhO	MeAlaNH	N3-up	N-Octt				>10	>10		15		
777	DC	2,4-Bi2PhO	MeAlaNH	N3-up	T				0.5	0.55	0.19	55		
780	DC	F5PhO	MeAlaNH	N3-up	T				23	33	100	105		
846	ASS	PhO	CNEO	N3-up	T				13	14	>250	>250		
847	ASS	TFEO	CNEO	N3-up	T				12	9	>250	>250		
850	ASS	PhO	OH	N3-up	T				18	9	>250	>250		
855	ASS	TFEO	OH	N3-up	T				17.5	17.5	>250	>250		
856	ASS	HexO	CNEO	N3-up	T				13	25	>250	>250		
857	ASS	HexO	OH	N3-up	T				5	10	>250	>250		
941	ASS	PhO	Me-D-PhelNH	N3-up	T				>50	>50		115	>100	>100
1069	OW	-	-	H	A				4	8	17.5	>250	24.3	>100
1071	ASS	HO	HOC(O)AlaNH	N3-up	T				115	100	250	>250	>250	>100
1093	OW	PhO	MeAlaNH	H	A				0.016	0.035	0.055	2.57	1.95	>20
1221	CY	PhO	MeAlaNH	H	C				0.6					
1225	OW	PhO	MeAlaNH	H	T				1.2					

表7

in vivoテスト

N R M I マウス中のMSV誘発腫瘍形成の開始、及びMSV接種N R M I マウス

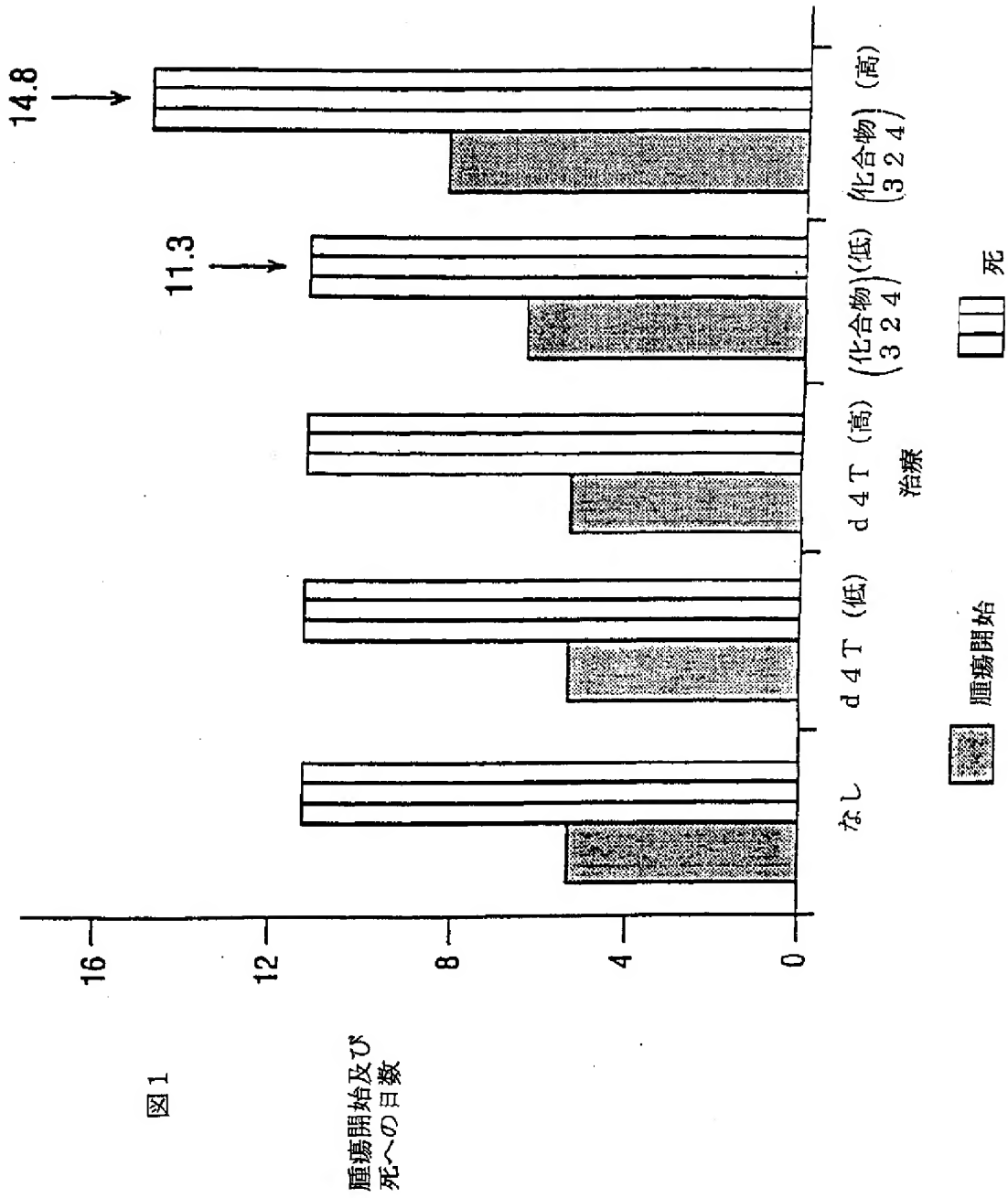
の生存におけるテスト化合物の阻害効果

モロニー肉腫ウイルス (MSV) に感染したマウスを、偽薬、又は d 4 T (2 種の用量のうち 1 つ) 又は用量のうちの 1 つと同じ (等モルの) 3 2 4 化合物で毎日治療した。

2 から 3 日令の NMRI マウス (体重 2 グラム) の左後足に、 $50 \mu\text{l}$ の MSV (ネズミ C 3 H 胚繊維芽細胞のウイルス誘発変異の *in vitro* 決定で 100 病巣形成単位と測定されたもの) を皮下 (s.c.) で接種した。感染後 4 から 5 日において、腫瘍が成長し、マウスのさらなる加齢により急速に重量が増加する。感染後 10 から 12 日以内に、マウス (体重 5 から 6 グラム) はウイルス感染により死亡する。ウイルス感染の 1 時間前に薬物治療を開始し、さらなる化合物を、i.p. でさらに 3 日間毎日与える。腫瘍開始の平均日 (±標準偏差) 及びマウスの生存の平均日 (±標準偏差) を計算し、非治療群 (コントロール) に対する治療群の平均の腫瘍形成の遅れ及び平均生存日の統計的有意性を、スチューデントの両側 t 検定で評価した。

腫瘍の表れ又は死のいずれでも、d 4 T は何の検出可能な遅れをも与えなかった一方で、高用量の化合物 3 2 4 による有意な効果が両方のパラメータで見られ、低用量において第 1 の疾患パラメータにおける効果が見られた (図 1)。

【図1】



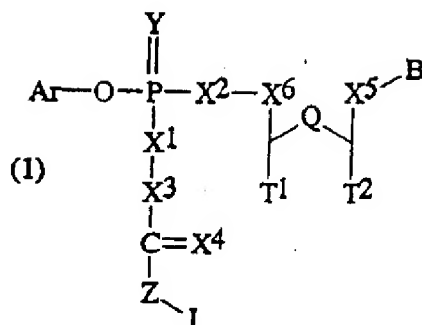
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年5月20日

【補正内容】

請求の範囲

1. 式(1)の化合物



ここで、Arはアリール基であり；

Yは酸素又は硫黄であり；

X¹はO、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X²-X⁶は無くてもよく；又はX⁶はCH₂でX²は(X¹とは独立に)O、NR³、S、CR³R⁴、CR³W¹及びCW¹W²から選択され、ここでR³及びR⁴は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；W¹及びW²はヘテロ原子であり；

X³はC₁₋₆アルキル基であり；

X⁴は酸素又はCH₂であり；

X⁵は無くてもよく、又はCH₂であり；

ZはO、NR⁵、S、アルキル及びアリール基から選択され、ここでR⁵は水素、アルキル及びア

リール基から選択され；

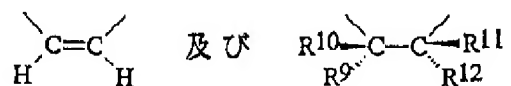
Jは水素、アルキル、アリール、ヘテロ環及びポリ環基から選択され

；

QはO、NR⁶、S、CR⁶R⁷、CR⁶W³及びCW³W⁴から選択され、
ここでR⁶及びR⁷は独立に水素、アルキル及びアリール基から選択され；

W³及びW⁴はヘテロ原子であり；

T¹及びT²は独立に水素及びCH₂R⁸から選択され、ここではR⁸はH、OH及びFから選択され；又はT¹及びT²は一緒に結合し、結合物は基



から選択され、

ここでR⁹はH、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

R¹⁰、R¹¹及びR¹²は独立にH、N₃、ハロゲン、CN、NH₂、CO-アルキル及びアルキルから選択され；

Bはプリン又はピリミジン塩基であり、但しBは天然ウラシル塩基ではない；

又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

2. 請求項1記載の化合物であって、

Yが酸素であり；

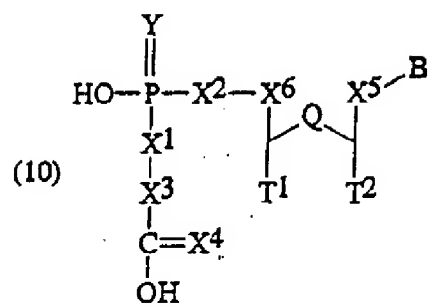
X¹がNHであり；

X³がCHR¹であり、ここでR¹はH、アルキル及びアリール基から選択され；

X⁴が酸素であり；且つ

Zが酸素である化合物。

3. 式(10)の化合物



又は薬剤学的に許容しうるその誘導体又は代謝物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PL./GB 96/00580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H19/10 C07H19/20 A61K31/70 C07F9/6512 C07F9/6524
A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FEBS LETTERS, vol. 351, no. 1, 1994, AMSTERDAM NL, pages 11-14, XP000578147 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Certain phosphoramidate derivatives of dideoxy uridine (ddU) are active against HIV and successfully bypass thymidine kinase" see the whole document ---	1,2,8, 12-18
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 8, 1993, pages 1048-1052, XP000578135 MCGUIGAN, CHRISTOPHER ET AL: "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT" cited in the application see the whole document ---	1,2,8,9, 12-18

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 1996

Date of mailing of the international search report

04-09-1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Day, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PL/GB 96/00580

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 2, no. 7, 1992, OXFORD, UK, pages 701-704, XP000578777 MCGUIGAN C ET AL: "Aryl phosphate derivatives of AZT inhibit HIV replication in cells where the nucleoside is poorly active" see the whole document ---	1,2,8,9, 12-18
X	ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 17, no. 4, 1992, pages 311-321, XP000578782 MCGUIGAN C ET AL: "Aryl phosphates derivatives of AZT retain activity against HIV1 in cell lines which are resistant to the action of AZT" see the whole document ---	1,2,8,9, 12-18
P,X	ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY, vol. 7, no. 1, 1996, pages 31-36, XP000578787 MCGUIGAN C ET AL: "Phosphoramidates as potent prodrugs of anti-HIV nucleotides: studies in the amino region" see the whole document ---	1,2,5-7, 12-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 21, 1994, pages 3534-3541, XP000578132 FRANCHETTI P ET AL: "Synthesis and Evaluation of the Anti-HIV Activity of Aza and Deaza Analogs of Isodda and Their Phosphates as Prodrugs" see page 3537 ---	1,12-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 12, 10 June 1994, pages 1857-1864, XP000564485 STARRETT J E ET AL: "SYNTHESIS, ORAL BIOAVAILABILITY DETERMINATION, AND IN VITRO EVALUATION OF PRODRUGS OF THE ANTIVIRAL AGENT 3- 2-(PHOSPHONOMETHOXY) ETHYLADENINE (PMEA)" see page 1858 -----	10,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB96/00580

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark : Although claim 16 is directed to the treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds (rule 39.1 (iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	FI
C 07 F 9/6524		C 07 F 9/6524
C 07 H 19/20		C 07 H 19/20

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 マクギーガン, クリストファー
イギリス国カーディフ・シーエフ4・2イーエイチ, ホイットチャーチ, アルフリーダ・ロード・2

(72)発明者 バルザリーニ, ヤン
ベルギー国ベール3001・ヘヴァリー, カベルドレーフ・20